

# (9) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

# ① Offenlegungsschrift① DE 196 36 046 A 1



**DEUTSCHES PATENTAMT** 

- 21) Aktenzeichen: 196 36 046.3
   22) Anmeldetag: 5. 9.96
- Offenlegungstag: 12. 3.98

#### (51) Int. Cl.6:

#### C 07 D 239/52 C 07 D 239/34 C 07 D 491/048 C 07 D 405/10 C 07 D 403/12 C 07 D 239/70 C 07 D 251/12 C 07 C 69/734 C 07 C 59/64 A 61 K 31/505 A 61 K 31/41 // (C07D 491/048, 307:00,239:00)

(71) Anmelder:

BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

(72) Erfinder:

Amberg, Wilhelm, Dr., 68723 Schwetzingen, DE; Jansen, Rolf, Dr., 68159 Mannheim, DE; Kling, Andreas, Dr., 68239 Mannheim, DE; Klinge, Dagmar, Dr., 69120 Heidelberg, DE; Riechers, Hartmut, Dr., 67435 Neustadt, DE; Hergenröder, Stefan, Dr., 55128 Mainz, DE; Raschack, Manfred, Dr., 67256 Weisenheim, 1993; Unger, Liliane, Dr., 67065 Ludwigshafen, DE

- (6) Neue Carbonsäurederivate, ihre Herstellung und Verwendung als gemischte ET<sub>A</sub>/ET<sub>B</sub>-Rezeptorantagonisten
- 6) Die Erfindung betrifft Carbonsäurederivate der Formel 1

wobei die Reste die in der Beschreibung festgelegte Bedeutung besitzen, sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

#### Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäurederivate, deren Herstellung und Verwendung.

Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird. Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vasokonstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411—415, 1988; FEBS Letters, 231, 440—444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun, 154, 868—875, 1988).

Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten fuhren kann. Wie in der Literatur berichtet, ist Endothelin in einer Reihe von Krankheiten involviert. Dazu zählen: Hypertonie, akuter Myokardinfarkt, pulmonäre Hypertonie, Raynaud- Syndrom, zerebrale Vasospasmen, Schlaganfall, benigne Prostatahypertrophie, Atherosklerose und Asthma (J. Vascular Med. Biology Z, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990), Nature 344, 114 (1990), N. Engl. J. Med. 322, 205 (1989), N. Engl. J. Med. 328, 1732 (1993), Nephron 66, 373 (1994), Stroke 25, 904 (1994), Nature 365, 759 (1993), J. Mol. Cell. Cardiol. 27, A234 (1995); Cancer Research 56, 663 (1996)).

Mindestens zwei Endothelinrezeptorsubtypen, ET<sub>A</sub>— und ET<sub>B</sub>-Rezeptor, werden zur Zeit in der Literatur be chrieben (Nature 348, 730 (1990), Nature 348, 732 (1990)). Demnach sollten Substanzen, die die Bindung von Endothelin an die beiden Rezeptoren inhibieren, physiologische Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.

In WO 96/11914 wurden Carbonsäurederivate beschrieben, die jedoch mit hoher Affinität an den ET<sub>A</sub>-Rezeptor, und mit einer wesentlich geringeren Affinität an den ET<sub>B</sub>-Rezeptor binden (sog. ET<sub>A</sub>-spezifische Antagonisten).

Als ETA-spezifische Antagonisten bezeichnen wir hier solche Antagonisten, deren Affinität zum ETA-Rezeptor mindestens zehnfach höher ist als ihre Affinität zum ETB-Rezeptor.

Es bestand die Aufgabe, Endothelinrezeptorantagonisten bereitzustellen, die mit ungefähr gleicher Affinität an den ET<sub>A</sub>- und den ET<sub>B</sub>-Rezeptor binden (sog. gemischte Antagonisten).

Ungefähr gleiche Affinität zu den Rezeptoren besteht, wenn der Quotient der Affinitäten größer 0,1 und kleiner 10 ist.

Gegenstand der Erfindung sind Carbonsäurederivate der Formel I

R<sup>1</sup> steht für Tetrazol oder für eine Gruppe

25

30

35

40

50

55

60

65

in der R folgende Bedeutung hat:

a) ein Rest OR7, worin R7 bedeutet:

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls, ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion wie tertiäres C<sub>1</sub> – C<sub>4</sub>-Alkylammonium oder das A<sub>2</sub> — oniumion;

C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub>-Alkyl, CH<sub>2</sub>-Phenyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann:

Halogen, Nitro, Cyano,  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Halogenalkyl, Hydroxy,  $C_1-C_4$ -Alkoxy, Mercapto,  $C_1-C_4$ -Alkylthio, Amino, NH( $C_1-C_4$ -Alkyl), N( $C_1-C_4$ -Alkyl)<sub>2</sub>:

Eine C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>-Alkenyl — oder eine C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>-Alkinylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein ! . fünf Halogenatome tragen können;

 $R^7$  kann weiterhi: Lin Phenylrest sein, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano,  $C_1 - C_4$ -Alkyl,  $C_1 - C_4$ -Halogenalkyl, H<sub>2</sub>  $C_1 - C_4$ -Alkoxy, Mercapto,  $C_1 - C_4$ -All, Juhio, Amino, NH( $C_1 - C_4$ -Allyl), N( $C_1 - C_4$ -Alkyl)<sub>2</sub>;

b) ein über ein Sti-kstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrroly. Zolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, oder eins bis zwei  $C_1 - C_4$ -Alkyl oder eins bis zwei  $C_1 - C_4$ -Alkoxygruppen tragen kann.

c) eine Gruppe

in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und  $\mathbb{R}^8$  für

 $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl,  $C_3-C_6$ -Alkenyl,  $C_3-C_6$ -Alkinyl oder Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, z. B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann:

Halogen, Nitro, Cyano,  $C_1 - C_4$ -Alkyl,  $C_1 - C_4$ -Halogenalkyl, Hydroxy,  $C_1 - C_4$ -Alkylthio, 10 Mercapto, Amino, NH( $C_1 - C_4$ -Alkyl), N( $C_1 - C_4$ -Alkyl)<sub>2</sub>. d) ein Rest

5

20

25

30

35

worin R9 bedeutet:

 $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_3-C_6$ -Alkenyl,  $C_3-C_6$ -Alkinyl,  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl, wobei diese Reste einen  $C_1-C_4$ -Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie unter c) genannt tragen können; Phenyl, gegebenenfalls substituiert, insbesondere wie vorstehend genannt.

Die übrigen Substituenten haben die folgende Bedeutung:

 $R^2$  Wasserstoff, Hydroxy,  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_4$ -Alkyl),  $N(C_1-C_4$ -Alkyl)<sub>2</sub>, Halogen,  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_2-C_4$ -Alkenyl,  $C_2-C_4$ -Alkinyl,  $C_1-C_4$ -Alkoxy,  $C_1-C_4$ -Alkoxy,  $C_1-C_4$ -Alkoxy, oder  $C_1-C_4$ -Alkylthio, oder  $CR^2$  ist mit  $CR^{10}$  wie unten angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft.

X Stickstoff oder Methin.

Y Stickstoff oder Methin.

Z Stickstoff oder  $CR^{10}$ , worin  $R^{10}$  Wasserstoff oder  $C_1 - C_4$ -Alkyl bedeutet oder  $CR^{10}$  zusammennit  $CR^2$  oder  $CR^3$  einen C oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der durch eine oder zwei  $C_1 - C_4$ -Alkylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder  $-NC_1 - 4$ -Alkyl ersetzt sein können. Mindestens eines der Ringglieder X, Y oder Z ist Stickstoff.

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Hydroxy, NH<sub>2</sub>, NH( $C_1$ - $C_4$ -Alkyl), N( $C_1$ - $C_4$ -Alkyl)<sub>2</sub>, Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_4$ -Alkonyl,  $C_4$ - $C_4$ -Alkylthio, oder CR<sup>3</sup> ist mit CR<sup>10</sup> wie oben angegeben zu Ginem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft.

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> (die gleich oder verschieden sein können):

Phenyl oder Naphthyl, die durch einen der mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto,  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_2-C_4$ -Alkenyl,  $C_2-C_4$ -Alkinyl,  $C_1-C_4$ -Halogenalkyl,  $C_1-C_4$ -Alkoxy, Phenoxy,  $C_1-C_4$ -Halogenalkoxy,  $C_1-C_4$ -Alkylthio, Amino, NH( $C_1-C_4$ -Alkyl). N( $C_1-C_4$ -Alkyl)2 oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano,  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Alkylthio; 45 oder

Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO<sub>2</sub>-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;

C3 C8-Cycloalkyl.

R<sup>6</sup> C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>-Alkinyl, C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl, 55 C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylthio; Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrene der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Mercapto, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>-Alkinyl, C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylthio, NH(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Dio- 60

 $C_3-C_6$ -Alkenyloxy,  $C_1-C_4$ -Halogenalkyl,  $C_3-C_6$ -Alkinyloxy,  $C_1-C_4$ -Alkylcarbonyl,  $C_1-C_4$ -Alkoxycarbonyl,  $C_1-C_4$ -Alkoxy,  $C_1-C_4$ -Alkoxy,  $C_1-C_4$ -Alkoxy,  $C_1-C_4$ -Alkoxy,  $C_1-C_4$ -Alkyl),  $C_1-C_4$ -Alkyl),  $C_1-C_4$ -Alkyl),  $C_1-C_4$ -Alkyl),  $C_1-C_4$ -Alkyl),  $C_1-C_4$ -Alkyl),  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Alkoxy,  $C_1-C_4$ -Alkoxy,  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Alkyl),  $C_1-C$ 

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefeloder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann:  $C_1 - C_4$ -Alkyl,  $C_2 - C_4$ -Alkenyl,  $C_1 - C_4$ -Halogenalkyl,  $C_1 - C_4$ -Alkoxy,  $C_1 - C_4$ -Halogenalkoxy,  $C_1 - C_4$ -Alkoxy, Chenyl oder Phenoxy wobei die Pinglieste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Veste tragen können:  $C_1 - C_4$ -Alkyl,  $C_1 - C_4$ -Halogenalkyl,  $C_1 - C_4$ -Alkoxy,  $C_1 - C_4$ -Halogenal-

#### DE 196 36 046

koxy und/oder C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylthio;

W Schwefel oder Sauerstoff.

Q Ein Spacer, der in seiner Länge einer C2-C4 Kette entspricht. Die Funktion von Q ist, in den Verbindungen der Formel I einen definierten Abstand zwischen den Gruppen R<sup>6</sup> und W herzustellen. Der Abstand soll der Länge einer C2-C4-Alkylkette entsprechen. Dies kann mit einer Vielzahl von chemischen Resten erreicht beispielsweise mit C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Alkinyl, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH2-CH2-, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>-Alkinyl, Carboxy, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy,  $C_3-C_6$ -Alkenyloxy,  $C_3-C_6$ -Alkinyloxy,  $C_1-C_4$ -Alkylthio,  $C_1-C_4$ -Halogenalkoxy,  $C_1-C_4$ -Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>3-8</sub>-Alkylcarbonylalkyl, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl,  $C_1$ — $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ — $C_4$ -Halogenalkoxy oder  $C_1$ — $C_4$ -Alkylthio. Hierbei und im weiteren gelten folgende Definitionen:

Ein Alkalimetall ist z. B. Lithium, Natrium, Kalium;

Ein Erdalkalimetall ist z. B. Calcium, Magnesium, Barium;

C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist z. B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl; C1-C4-Halogenalkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl oder Pentafluorethyl;

C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, 1-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 2,2-Trifluorethoxy, 2,2-Tri ethoxy, 2-Fluorethoxy oder Pentafluorethoxy;

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl oder 2-Butyl;

C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>-Alkenyl kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Ethenyl, 1-Propen-3-yl, 1-Propen-2-yl, 1-Propen-1-yl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl oder 2-Butenyl;

C2-C4-Alkinyl kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Ethinyl, 1-Propin-1-yl, 1-Propin-3-yl, 1-Butin-4-yl oder

C1-C4-Alkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Arthoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethon;

 $C_3 - C_6$ -Alkenyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Allyloxy, 2-Buten-1-yloxy oder 3-Buten-2-yloxy; C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>-Alkinyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z. B. 2-Propin-1-yloxy, 2-Butin-1-yloxy oder 3-Butin-

2-yloxy; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Methylthio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio,

Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio oder 1,1-Dimethylethylthio; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Acetyl, Ethylcarbonyl oder 2-Propylcarbonyl; C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n yearbonyl, i-Propoxycarbonyl oder n-Butoxycarbonyl;

C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>-Alkylcarbonylalkyl kann linear oder verzweigt s. , z. B. 2-Oxo-prop-1-yl, 3-Oxo-but-1-yl oder 3-Oxobut-2-yl

 $C_1 - C_8$ -Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z. B.  $C_1 - C_4$ -Alkyl, Pentyl, Hexyl, Hept Joder Octyl; Halogen ist z. B. Fluor, Chlor, Brom, Jod.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind solche Verbindungen, aus denen sich die Verbindungen der Formel I freisetzen lassen (sog. Prodrugs).

Bevorzugt sind solche Prodrugs, bei denen die Freisetzung unter solchen Bedingungen abläuft, wie sie in bestimmten Körperkompartimenten, z. B. im Mages, Yora, Blutkreislauf, Leber, vorherrschen.

Die Verbindungen und auch die Zwischenprodukte ihrer Herstellung, wie B. II, III und IV, können ein oder mehrere asyne etrisch substituierte Kohlenstoffatome besitert. Solche Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung vo. logen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der oben genannten Carbonsäurederivate zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für ETA und ETB Rezeptoren. Die erfindungsgemäße: Verbindungen eignen sich besonders als gemischte Antagonisten, wie sie eingangs definiert

Die Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel IV, in denen Z Schwefel oder Sauerstoff ist, kann - auch in enantiomerenreiner Form - wie in WO 96/11914 beschrieben, erfolgen.

0 60 R5

> III II

Verbindungen der allgemeinen Formel III sind entweder bekannt oder können z.B. durch Reduktion der entsprechenden Carbonsäuren bzw. deren Ester, oder durch andere allgemein bekannte Methoden synthetisiert werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen die Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man die Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel IV, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel V zur Reaktion bringt.

$$IV + R^{11} \xrightarrow{Y}_{Z} \longrightarrow I$$

$$15$$

In Formel V bedeutet R<sup>11</sup> Halogen oder R<sup>12</sup>—SO<sub>2</sub>—, wobei R<sup>12</sup> C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Halogenalkyl oder Phenyl sein kann. Ferner ist mindestens eines der Ringglieder X oder Y oder Z Stickstoff. Die Reaktion findet 20 bevorzugt in einem inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d. h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes IV bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

Verbindungen des Typs I mit R<sup>1</sup> = COOH lassen sich weiterhin direkt erhalten, wenn man das Zwischenprodukt IV, in dem R<sup>1</sup> COOH bedeutet, mit zwei Equivalenten einer geeigneten Base deprotoniert und mit 25 Verbindungen der allgemeinen Formel V zur Reaktion bringt.

Auch hier findet die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel und in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungsmittel sind aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein können, wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Ethylchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum Beispiel Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tert.-Butylether, Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Nitrile, wie zum Beispiel Acetonitril und Propionitril, Sureamide, wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, Sulfoxide und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und Sulfolan.

Verbindungen der Formel V sind bekannt, teilweise käuflich oder können nach allgemein bekannter Weise hergestellt werden.

35

60

65

Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z. B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein Alkaliamid wie Lithiumdiisopropylamid oder Lithiumamid dienen.

Verbindungen der Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß man von den entsprechenden Carbonsäuren, d. h. Verbindungen der Formel I, in denen R¹ COOH bedeutet, ausgeht und diese zunächst auf übliche Weise in eine aktivierte Form wie ein Säurehalogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann mit einer entsprechenden Hydroxylverbindung HOR² unsetzt. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und erfordert oft die Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen. Diese beiden Schritte lassen sich beispielsweise auch dadurch vereinfachen, daß man die Carbonsäure in Gegenwart eines wassera! paltenden Mittels wie eines Carbodiimids auf die Hydroxylverbindte geinwirken läßt.

Außerdem können Verbindungen der Formel I auch dadurch hergestellt werd in, daß man von den Salzen der entsprechenden Carbonsäuren ausgeht, d. h. von Verbindungen der Formel I, in denen R<sup>1</sup> für eine Gruppe COR und R für OM stehen, wobei M ein Alkalimetallk zion oder das Equivalent eines Erdalkalimetallkations sein kann. Diese Salze lassen sich mit vielen Verbindungen der Formel R—A zur Reaktion bringen, wobei A eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet, beispiel zu eise Halogen wie Chlor, Bi zen, Iod oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl substituiertes Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z. B. Toluolsulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe.

Verbindungen der Formel R-A mit einem reaktionsfähigen Substituenten A sind bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen leicht zu erhalten. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und wird vorteilhaft unter Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen

Verbindungen der Formel 1 in denen R<sup>1</sup> Tetrazol bedeutet, können wie in WO 96/11914 beschrieben, hergestellt werden.

Im Hinblick auf die biologische Wirkung sind Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel 1 – sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung – bevorzugt, in denen die Substituenten folgende Bedeutung hal van

 $R^2$  Wasserstoff,  $Hyd_{1}$ ,  $Myd_{2}$ ,  $Myd_{3}$ ,  $Myd_{4}$ ,  $Myd_{4}$ ,  $Myd_{5}$ , M

#### DE 196 36 046

X Stickstoff oder Methin;

Y Stickstoff oder Methin;

Z Stickstoff oder CR<sup>10</sup>, worin R<sup>10</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl bedeutet oder CR<sup>10</sup> zusammen mit CR<sup>2</sup> oder CR<sup>3</sup> einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie  $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ , -CH=CH-O-,  $-CH_2-CH_2-O-$ -CH=CH-CH<sub>2</sub>O-,  $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-O-$ ,  $-CH=C(CH_3)-O-$ ,  $-C(CH_3)=C(CH_3)-O-$ , oder  $-C(CH_3)=C(CH_3)-S$ ; Mindestens eines der Ringglieder X, Y oder Z ist Stickstoff.

 $R^3$  Wasserstoff, Hydroxy, Halogen,  $N(C_1-C_4-Alkyl)_2$ ,  $C_1-C_4-Alkyl$ ,  $C_1-C_4-Alkoxy$ ,  $C_1-C_4-Alkyl$ thio,  $C_1-C_4-Halogenalkyl$ ,  $C_1-C_4-Halogenalkoxy$ , oder  $CR^3$  ist mit  $CR^{10}$  wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> (die gleich oder verschieden sein können):

Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, Amino,  $C_1 - C_4$ -Alkyl,  $C_1 - C_4$ -Halogenalkyl,  $C_1 - C_4$ -Alkoxy,  $C_1 - C_4$ -Alkylthio, NH( $C_1 - C_4$ -Alkyl) oder N( $C_1 - C_4$ -Alkyl) oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylthio, oder

Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO2-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden

sind C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl;

R<sup>6</sup> C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano,  $C_1-C_4$ -Alkoxy,  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_2-C_4$ -Alkenyl,  $C_2-C_4$ -Alkinyl,  $C_3-C_6$ -Alkenyloxy,  $C_3-C_6$ -Alkinyloxy,  $C_1-C_4$ -Alkylthio,  $C_1-C_4$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_1-C_4$ -Alkyl),  $N(C_1-C_4$ -Alkyl),  $N(C_1-C_4$ -Alkyl), od Thenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Mercapto, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Amino,  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_2-C_4$ -Alkenyl,  $C_2-C_4$ -Alkinyl,  $C_3-C_6$ -Alkenyloxy,  $C_1-C_4$ -Halogenalkyl,  $C_3-C_6$ -Alkinyloxy,  $C_1-C_4$ -Alkylcarbonyl,  $C_1-C_4$ -Alkoxycarbonyl,  $C_1-C_4$ -Alkoxy,  $C_1-C_4$ -Halogenalkoxy, Phenoxy,  $C_1-C_4$ -Alkylthio, NH( $C_1-C_4$ -Alkyl), N( $C_1-C_4$ -Alkyl)<sub>2</sub>, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano,  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Halogenalkyl,  $C_1-C_4$ -Alkoxy,  $C_1-C_4$ -Halogenalkoxy oder  $C_1 - C_4$ -Alkylthio;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefeloder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Hall genalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können:  $C_1 - C_4$ -Alkyl,  $C_1 - C_4$ -Halogenalkyl,  $C_1 - C_4$ -Alkoxy,  $C_1 - C_4$ -Alkyl,  $C_1 - C_4$ alkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

W Schwefel oder Sauerstoff; Q C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Alkinyl, S-CH<sub>2</sub>-C<sup>1</sup>C<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, wobei diese Reste jeweils ein- oder no hefach substituiert sein könner och: Halog, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano,  $C_1$ — $C_4$ -Alkoxy,  $C_1-C_4$ -Alkylino,  $C_1-C_4$ -Halogenalkoxy,  $C_1-C_4$ -Alkoxycarbonyl, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis

dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Alkylthio.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischij in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben: C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylthio, oder CR<sup>2</sup> ist mit CR<sup>10</sup> wie unten myrgeben

 $R^2$  Trifluormethyl,  $C_1 - C_2$ zu einem 5- oder 6-gliedrigen R. . verknüpft;

X Stickstoff oder Methin;

Y Stickstoff oder Methin;

Z Stickstoff oder CR10, worin R10 Wasserstoff oder C1-4-Alkyl bedeuten oder CR10 zusammen mit CR2 oder CR3 einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenning bildet, der durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine Methylen, ppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,  $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-O-, -CH = C(CH_3)-O-, -C(CH_3)=C(CH_3)-O-, oder -C(CH_3)=C(CH_3)-S;$ Mindestens eines der Ringglieder X, Y oder Z ist Stickstoff

 $R^3$  Trifluormethyl,  $C_1 - C_4$ -Alkyl,  $C_1 - C_4$ -Alkoxy,  $C_1 - C_4$ -Alkylthio, oder  $CR^3$  ist mit  $CR^{10}$  wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> (die gleich oder verschieden sein können):

Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, Amino,  $C_1 - C_4$ -Alkyl,  $C_1 - C_4$ -Halogenalkyl,  $C_1 - C_4$ -Alkoxy,  $C_1 - C_4$ -Halogenalkoxy, Phenoxy,  $C_1 - C_4$ -Alkylthio, NH( $C_1 - C_4$ -Alkyl) oder N( $C_1 - C_4$ -Alkyl) oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nuro, Cyano, C1 - C4-Alkyl, C1-C4-Halogenalkyl,  $C_1 + C_4$ -Alkoxy,  $C_1 + C_4$ -Halogenalkoxy od  $C_1 + C_4$ -Alkylthio; oder Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig üb zine e Bindung, eine Me e Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylen-

#### DE 196 36 046

gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO<sub>2</sub>-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind

C5-C7-Cycloalkyl;

 $R^6C_5-C_7$ -Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch:  $C_1-C_4$ -Al-

C1-C4-Alkyl, C1-C4-Alkylthio, Halogen, Hydroxy, Carboxy, Cyano, Trifluormethyl, Acetyl, oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylthio;

Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Mercapto, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, Acetyl,  $C_1 - C_4$ -Alkoxycarbonyl,  $C_1 - C_4$ -Alkoxy,  $C_1 - C_4$ -Halogenalkoxy, Phenoxy,  $C_1 - C_4$ -Alkylthio, NH( $C_1 - C_4$ -Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- 15 oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann:  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Halogenalkyl,  $C_1-C_4$ -Alkoxy, Trifluormethoxy,  $C_1-C_4$ -Alkylthio, Phenyl oder Phenoxy, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C1-C1-Alkylthio;

20

40

45

55

W Schwefel oder Sauerstoff;

O C2-C4-Alkyl, C3-C4-Alkenyl, C3-C4-Alkinyl, -S-CH2-CH2-, -O-CH2-CH2-, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl,  $C_1-C_4$ -Alkoxy,  $C_1-C_4$ -Alkylthio, oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenal koxy oder C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Alkylthio.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, akutem/chronischem Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie, benigne Prostata-Hyperplasie, ischämisches und durch Intoxikation verursachtes Nierenversagen bzw. Hypertonie, metastasierung und Wachstum mesenchymaler Tumoren, Kontrastmittel-induziertes Nierenversagen, Pankreatitis, gastrointestinale Ulcera.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sing! Kombinationspräparate aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems. Inhibitoren des Renin-Angiotensia-Systems sind 35 Reninhemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und vor allem Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer.

Die Kombinationspräparate eigenen sich vor allem zur Behandlung und Verhütung von Hypertensick und derer Folgeerkrankungen sowie zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

#### Rezeptorbindungsstudien

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ETA- oder ETB-Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen eingesetzt.

#### Membranpraparation

Die ETA- oder ETB-Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in DMEM NUT MIX F12-Medium (Gibco. Nr. 21331-020) mit 10% fötalem Kälberserum (PAA Laboratories GmbH, Linz, Nr. A15-022), 1 mM Glutamin (Gibco Nr. 25030-024), 100 E/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin (Gibco, Sigma Nr. P-0781) vermehrt. Nach 48 Stunden wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05% trypsinhaltiger PBS 5 Minuten bei 37°C inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei  $300 \times g$  gesammelt.

Für die Membranpräparation wurden die Zellen auf eine Konzentration von 108 Zellen/ml Puffer (50 mM Tris HCL Puffer, pH 7.4) eingestellt und danach durch Ultraschall des integriert (Branson Sonifier 250, 40-70 Sekunden/constant/output 20).

#### **Bindungstests**

Für den ETA- und ETB-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM MnCl<sub>2</sub>, 40 µg/ml Bacitracin und 0,2% BSA) in einer Konzentration von 50 µg Protein pro-Testar atz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM [125]]--ET<sub>1</sub> (ET<sub>A</sub>-Rezeptortest) oder 25 pM [125]]--ET<sub>3</sub> (ETB Rezeptortest) in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10<sup>-7</sup> M ET<sub>1</sub> bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Masfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und de Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2% BSA gewaschen. Die auf den Filtern 65 gesammelte Rudioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeits-zintillationszähler quantifiziert.

#### Testung der ET-Antagonisten in vivo

Männliche 250-300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinalisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 µg/kg ET1 zu einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

Den Testtieren wurde 30 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen Eigenschaften wurden die Blutdruckänderungen in den Testtieren mit denen in den Kontrolltieren verglichen.

#### p.o.-Testung der gemischten ETA- und ETB-Antagonisten

Männliche 250-350 g schwere normotone Ratten (Sprague Dawley, Janvier) werden mit den Testsubstanzen oral vorbehandelt. 80 Minuten später werden die Tiere mit Urethan narkotisiert und die A. carotis (für Blutdruckmessung) sowie die V. jugularis (Applikation von big Endothelin/Endothelin 1) katheterisiert.

Nach einer Stabilisierungsphase wird big Endothelin (20 µg/kg, Appl. Vol. 0.5 ml/kg) bzw. ET1 (0.3 µg/kg, Appl. Vol. 0.5 ml/kg) intravenös gegeben. Blutdruck und Herzfrequenz werden kontinuierlich über 30 Minuten registriert. Die deutlichen und langanhaltenden Blutdruckänderungen werden als Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet. Zur Bestimmung der antagonistischen Wirkung der Testsubstanzen wird die AUC der Substanzbehandelten Tiere mit der AUC der Kontrolltiere verglichen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperotoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applitationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräucklichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließreguliermitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

#### Syntheseb piele

#### Beis of 1

2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

7 g (27 - smol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester und 5,5 g (30,2 mmol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethan - wurden in 20 ml - chlormethan gelöst und bei Raumtemperatur 5 Tropfen Bortrifluorid-Etherat zugegeben. Die Lösung wurd - wei Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand (10,7 g, 89%) direkt weiter umgesetzt.

#### Beispic'

#### 2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

12 g (27,5 mmol) 2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-dighenylp gloasäuremethylester wurden in 110 ml Dioxan gelöst und mit 55 ml 1 N NaOH-Lösung versetzt. Das Gemische die zwei Stunden bei 80°C gerührt. Zu der Ansatz wurde Wasser gegeben und die wäßrige Phase mit Ether zweimal extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 1 N wäßriger HCl angesäuert, mit Ether extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wur bein Ether/n-Hexan umkristallisiert und es konnten 10,2 g (87%) farblose Kristalle isoliert werden.

#### Beispiel 3

2-(4-h) thoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yh (y)-3-(2-(3,4-dimetla -yphenyl)ethor : 3,3-diphenylpropionsäure (I-482)

1 g (2,3 mmol) 2-Hydroxy-? (3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure wurden in 10 ml DMF vorgelegt und 340 mg NaH (226 Suspension) zugegeben. Nach 15 Mi im Rühren wurde das Gemisch mit 526 mg 4-Methoxy-6-methyl-2-methylsulfonylpyrimidin versetzt und dreiß den bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch mit liner extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 1 N wäßriger HCl angesäuert, mit Ether extrahier und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand mittels MPL\_gereinigt und nach Umkristallisation in Ether/

10

35

40

#### 196 36 046 DE

n-Hexan wurden 655 mg (52%) farbloses Pulver isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz): 7.2 ppm (10 H, m), 6.8 (3 H, m), 6.2 (1 H, s), 6.18 (1 H, s), 3.9 (9 H, m), 3.8 (1 H, m), 3.7 (1 H, m), 2.85 (2 H, tr), 2.2 (3 H, s).  $ESI - MS: M^+ = 544$ 

#### Beispiel 4

5

15

25

35

50

55

65

#### 3,3-Di(4-ethylphenyl)-2,3-epoxypropionsauremethylester

Zu einer Suspension von 9.1 g (168 mmol) Natriummethanolat in 80 ml THF wurden bei -10°C eine Lösung 10 aus 15 ml (168 mmol) Chloressigsauremethylester und 20 g (84 mmol) 4,4-Diethylbenzophenon in 20 ml THF zugetropft. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Citronensäure-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknetund das Lösungsmittel abdestilliert. Es konnten 15.4 g eines Rohöls isoliert werden, welches direkt weiter eingesetzt wurde.

#### Beispiel 5

#### 2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-ethyl-phenyl)propionsauremethylester

6 g (19.3 mmol) 3.3-Di(4-ethylphenyl)-2,3-epoxypropionsäuremethylester (roh) und 3,52 g (19.3 mmol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethanol wurden in 20 ml Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur 5 Tropfen Bortrifluorid-Etherat zugegeben. Die Lösung wurde 1,5 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand, ein schwach gelbes Öl (8,66 g, 91%), direkt weiter umgesetzt.

#### Beispiel 6

#### 2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-ethylphenyl)propionsäure

9,2 g (19,3 mmol) 2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-ethylphenyl)propionsäuremethyle- 30 ster wurden in 26 ml Dioxan gelöst und mit 13 ml 3 N NaOH-Lösung versetzt. Das Gemisch wurde drei Stunden bei 60°C gerührt. Zu dem Ansatz wurde Wasser gegeben und die wäßrige Phase mit Ether zweimal extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 1 N wäßriger HCl angesäuert, mit Ether extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurden 6,5 g (71%) eines eines gelblichen Öls isoliert, das direkt weiter umgesetzt wurde.

#### Beispiel 7

#### 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-{: (3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-ethylphenyl)propionsäure(I-116)

1,8 g (3,8 mmol) 2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-ethylphenyl)propionsäure wurden in 20 ml DMF vorgelegt und 554 mg NaH (50% Suspension) zugegeben. Nach 15 Minuten Rühren wurde das Gemisch mit 855 mg (4.2 mmol) 4-Methoxy-6-methyl-2-methylsulfonylpyrimidin versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch mit Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 1 N wäßriger HCl angesäuert, mit Ethe ctrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und nach Umkristalisation in Ether/n-Hexan wurden 540 mg (23%) farbloses Pulver isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz): 7.0-7.4 ppm (10 H, 11), 6.8 (2 H, d), 6.2 (1 H, s), 6.15 (1 H, s), 3.9 (3 H, s), 3.8 (3 H, s), 3.7 (1 H, m), 3.5 (1 H, m), 2.9 (2 H, tr), 2.6 (4 H, m), 2.3 (3 H, s), 1.2 (6 H, n).  $ESI - MS: M^{+} = 600$ 

#### Beispiel 8

#### 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-phenylprop-(2E)-enoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-27)

Zu einer Suspension von 432 mg (9 mmol, 50%) NaH in 20 ml DMF wurden 1.12 g (3 mmol) 2-Hydroxy-3-(3-phenylprop-(2E)-enoxy)-3,3-diphenylpropionsäure zugegeben und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 614 mg (3.3 mmol) 4,6-Dimethyl-1-methyl-sulfonylpyrimidin wurde 16 Stunden gerührt, anschließend mit 200 ml Wasser verdünnt, mit 1 N Salzsäure angesäuert und mit Ether extrahiert. Die Etherpha- 60 se wurde mit 1 N Natronlauge extrahiert, die wäßrige Phase wurde erneut angesäuert und das Produkt mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtrie und das Lösungsmittel umkristallisiert und es wurden 927 mg (65%) Produkt abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Ether/Hekristallin isoliert.

Smp.: 128-133°C <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz): 7.3 ppm (15 H, m), 6.74 (1 H, s), 6.7 (1 H, d), 6.3 (1 H,s). 6.2 (1 H, dtr, 4.3 (1 H, dd), 4.1 (<sup>1</sup> H, dd), 2.3 (6 H, s).

ESI - M.  $M^{+} = 480$ 

#### Beispiel 9

#### 4,6-Dimethyl-1-methylthio-pyrimidin

15 g (107 mmol) 4,6-Dimethyl-1-mercaptopyrimidin und 5,14 g NaOH wurden in 175 ml Wasser gelöst. Zu dieser Mischung wurden innerhalb von 10 Minuten bei Raumtemperatur 12 ml (128 mmol) Dimethylsulfat zugetropft. Nach einer Stunde wurde die wäßrige Phase dreimal mit Ether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es konnten 15,9 g (97%) Rohprodukt isoliert werden. <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz): 6.7 ppm (1 H, s), 2.5 (3 H,s), 2.3 (6 H,s).

#### Beispiel 10

#### 4,6-Dimethyl-1-methylsulfonyl-pyrimidin

15.9 g (103 mmol) 4.6-Dimethyl-1-methylthio-pyrimidin wurden in 120 ml Dichlormethan und 110 ml Wasser 15 vorgelegt. Bei 0°C wurde Chlorgas bis zur Sättigung (Gelbfärbung) eingeleitet. Nach vollständigem Umsatz wurde überschüssiges Chlor mit Stickstoff ausgetrieben, die wäßrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die gesammelten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde eingeengt und durch Zugabe von Ether das Produkt (14 g, 73%) auskristallisiert.

Smp.: 79-80°C

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz): 7.2 ppm (1 H, s), 3.4 (3 H, s), 2.6 (6 H, s).

#### Beispiel 11

Die folgenden Verbindungen wurden analog zu Beispiel 8 hergestellt 25 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-ethylphenyl)propionsäure (I - 147) $\hat{S}mp.: 150 - 155^{\circ}C ESI - MS: M^{+} = 570$ 

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-chlorophenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsaure

10

Smp.: 150-152°C ESI-MS:  $M^+ = 546$ 

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-chlorophenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsaure (1-713)

Smp.:  $108^{\circ}$  C Zers. ESI – MS:  $M^{+} = 502$ 

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-chlorophenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsāure

Smp.:  $165-167^{\circ}$  C ESI-MS:  $M^{+} = 534$ 

2-(4-Methoxy methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-chloro-phenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäu...(1-746) Simple 93-98° C ESI-MS: M<sup>+</sup> = 518

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-ethylphenyl)propionsäure (1--148) Sinp.:  $130-133^{\circ}$  C ESI-MS:  $M^{+} = 554$ 

2-(4-Methoxy-6-methyl-py.rimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methylphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure (1-710)

 $Smp.: 90-100^{\circ}CESI-MS: M^{+} = 566$ 

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidi 2-yloxy)-3-(3,3-diphenylpropoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz): 7.3 ppm (18 H, m), 6.25 (1 H, s), 6.0 (1 H, s), 4.0 (1 H, tr), 3.8 (3 H, s), 3.4 (2 H, m), 2.2 (5 H, m).

 $ESI-MS:M^+ = 642$ 

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure (1-699)

 $Smp.: 100-110^{\circ}CESI-MS: M^{+} = 612$ 

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(2-methoxy-phenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure

(1-487)

 $Smp.: 85-90^{\circ}C ESI-MS: M^{+} = 582$ 

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsāure (1-486)

 $Smp.: 190-195^{\circ}CESI-MS: M^{+} = 510$ 

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3dj-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-phenylethylthio)-3,3-di(4-chlorophenyl)propion-

<sup>1</sup>H-NMR (200): 7.0 – 7.4 ppm (13 H, m), 6.0 (1 H, s), 4.7 (2 H, tr), 3.8 (3 H, s), 3.1 (2 H, tr), 2.5 (4 H, m).

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophe-

nyl)propionsaure (I-635)

Smp.:  $100-110^{\circ}$  CES -MS:  $M^{+} = 640$ 

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure (1-593)

 $Smp.: 90-100^{\circ}CESI-MS: M^{+} = 640$ 

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(2-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure (I-164)

Smp.:  $135-145^{\circ}$  C ESI-MS:  $M^{+}=610$ 

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro (2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3,3-diphenylpropoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)pro-

```
pionsäure
 Smp.: 125-127^{\circ}C ESI-MS: M^{+}=670
 2-(4-Methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-(3,3-diphenylpropoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)pro-
 pionsāure
 Smp.: 135-140^{\circ} C ESI – MS: M^{+} = 668
                                                                                                                        5
 2-(4-Mcthoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-(2-phenylethylthio)-3,3-di(4-chlorophenyl)pro-
 pionsäure
 Smp.: 135-140°C
 <sup>1</sup>H-NMR (200): 7.0 – 7.5 ppm (13 H, m), 5.9 (1 H, s), 3.9 (3 H, s), 2.6-2.8 (8 H, m), 2.1 (2 H, m).
 2-(4-Methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(2-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophe-
 nyl)propionsäure
 Smp.: 105-115^{\circ} C ESI-MS: M^{+} = 608
 2-(4-Methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophe-
 nvl)propionsaure
 Smp.: 110-120^{\circ} C ESI-MS: M^{+} = 608
                                                                                                                       15
 2-(4-Methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-dimethylaminophenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlo-
 rophenyl)propionsaure
 Smp.: 135-140^{\circ} C ESI-MS: M^{+} = 621
 2-(4-Methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chloro-
 phenyl)propionsäure
                                                                                                                       20
 Smp.: 125-130^{\circ} C ESI – MS: M^{+} = 638
 2-(4-Methoxy 6.7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chloro-
 phenyl)propiousäure
 Smp.: 125-130^{\circ} C ESI-MS: M^{+} = 638
2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methylphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsau-
re (I-370)
Smp.: 128-130^{\circ} C ESI-MS: M^{+} = 526
2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-phenyle: http://wxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-719)
Smp.: 155^{\circ} C Zers. ESI-MS: M^{+} = 484
2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-phenylethoxy)-3, diphenylpropionsaure
                                                                                                                       30
Smp.: 203° C Zers. ESI – MS: M^+ = 500
2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-phenylethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-720)
Smp.: 130-133^{\circ} C ESI-MS: M^{+} = 468
2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-phenylethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-657)
Smp.: 138 - 112^{\circ} C ESI - MS: M^{+} = 512
                                                                                                                      35
2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methylphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsaure
Smp.: 155-158^{\circ} C ESI-MS: M^{+} = 514
2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methylphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsaure (I-465)
Smp.: 145-147^{\circ} C ESI-MS: M^{+} = 498
2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(4-methoxyphenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-554)
                                                                                                                       40
Smp.: 160-165^{\circ} C ESI-MS: M^{+} = 528
2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(4-inethoxyphenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-555)
Smp.: 165-170^{\circ} C ESI – MS: M^{+} = 5^{\circ}
2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(3,4,5 ii methoxyphenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure
(I-335).
<sup>1</sup>H-NMR (200): 7.2—7.4 ppm (10 H, m), 6.3 (2 H, s), 6.2 (2 H, s), 3.8 (3 H, s), 3.75 (10 H, s), 3.4 (2 H, m), 2.6 (2 H, m),
2.25 (3 H, s), 1.9 (2 H, m).
ESI - MS: M^+ = 588
2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-336)
<sup>1</sup>H-NMR (200): 7.2—7.5 ppm (10 H, m), 6.6 (1 H, s), 6.3 (3 H, s), 3.8 (9 H, s), 3.4 (2 H, m), 2.6 (2 H, m), 2.3 (6 H, s), 1.9 (2 50
H. m).
2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(2-chlorophenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-383)
<sup>1</sup>H-NMR (200): 7.1 – 7.5 ppm (14 H, m), 6.24 (1 H, s), 6.23 (1 H, s), 3.8 (3 H, s), 3.4 (2 H, m), <sup>0</sup>.75 (2 H, m), 2.25 (3 H, s),
1.9 (2 H, m).
                                                                                                                      55
ESI - MS: M^+ = 532
2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(2-chlorophenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsāure (I-384)
Smp.: 172-178^{\circ}C ESI-MS: M^{+} = 516
2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(4-chlorophenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-251)
<sup>1</sup>H-NMR (200): 7.0 – 7.4 ppm (14 H, m), 6.6 (1 H, s), 6.3 (1 H, s), 3.5 (2 H, m), 2.7 (2 H, m), 2.3 (6 H, s), 1.9 (2 H, m).
                                                                                                                      60
ESI - MS: M^{+} = 516
2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(3,4-dimethoxyphenyl)propoxy)-3.3-diphenylpropionsäure (I-490))
<sup>1</sup>H-NMR (200): 7.1 – 7.5 ppm (10 H, m) 6.74 (1 H, s), 6.7 (3 H, s), 6.3 (1 H, s), 3.8 (6 H, s), 3.5 (2 H, m), 2.7 (2 H, m), 2.3
(6 H, s), 1.9 (2 H, m).
ESI - MS \cdot M^{+} = 542
                                                                                                                      65
2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin? yloxy)-3-(2-(4-propoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenyl-ropionsäure (1-69)
Snip.: 115-119^{\circ} C ESI-MS: M^{+} = 542
2-(4-Methoxy-6-methyl pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-butoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-71)
```

Smp.:  $118-122^{\circ}$  C ESI - MS:  $M^{+} = 556$ 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-butoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsaure (I-70) Smp.:  $122-125^{\circ}$ C ESI-MS:  $M^{+} = 540$ 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-phenylprop-(2E)enoxy)-3,3-diphenylpropionsaure (I-44) Smp.:  $171-174^{\circ}$ C ESI-MS:  $M^{+}=496$ 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropions\u00e4ure (I-445) Smp.: 125-130°C Zers. ESI-MS: M<sup>+</sup> = 528 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(2-methylphenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsaure (1-107) Zersetzung:  $144-146^{\circ}$  C ESI-MS:  $M^{+} = 512$ 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(2-methylphenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-90) Zersetzung: 173-176°C ESI-MS: M<sup>+</sup> = 496 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(4-methylphenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsaure (I-363) Zersetzung:  $158-161^{\circ}$ C ESI-MS:  $M^{+}=512$ 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(4-methylphenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-346) Zersetzung:  $163-167^{\circ}$ C ESI-MS:  $M^{+} = 496$ 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methylthiophenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsāure (I-246) Zersetzung:  $136-138^{\circ}$  C ESI-MS:  $M^{+} = 530$ 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methylthiophenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsāure (I-217) Zersetzung: 166—169° C ESI — MS: M<sup>+</sup> = 514 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-145)Zersetzung:  $141 - 145^{\circ}$  C ESI - MS:  $M^{+} = 558$ 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-ethoxyphenyl) ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-510) Zersetzung: 131 – 135°C ESI – MS: M<sup>+</sup> = 528 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-i-propylphenyl) ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-705) <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): 7.0—7.35 ppm (14 H, m), 6.35 (1 H, s), 6.1 (1 H, s), 4.0 (1 H, m), 3.9 (3 H, s), 3.8 (3 H, s), 3.7 (1 H, m), 2.9 (3 H, m), 2.2 (3 H, s), 1.1 (6 H, d).  $ESI - MS: M^{+} = 526$ 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-methylendioxyphen, thethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-568) $\angle \text{Zersetzung: } 146-148^{\circ}\text{CESI-MS: M}^{+} = 528$ 2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-methylendioxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsaure (I-501) Zersetzung:  $1\dot{4}5-1\dot{4}9^{\circ}$ C ESI-MS:  $M^{+}=556$ 2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsaure (1-735) <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO): ... - 7.4 ppm (10 H, m), 6.85 (2 H, m), 6.7 (1 H, d), 6.1 (1 H, s), 4.6 (2 H, tr), 4.0 (3 H, m), 3.85 (3 H, s), 3.75 (3 H, s), 3.65 (1 H, m), 3.05 (2 H, tr), 2.8 (2 H, m), 1.25 (3 H, m).  $ESI - MS: M^+ = 586$ 2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-ethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-407) <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO): 7.1—7.4 ppm (12 H, m), 6.8 (2 H, d), 6.1 (1 H, s), 4.65 (2 H, tr), 3.95 (3 H, m), 3.8 (3 H, s), 3.65 (1 H, m), 3.05 (2 H, tr), 2.8 (2 H, m), 1.25 (3 H, m).  $ESI-MS: M^{+} = 556$ 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-146) Zersetzung: 129-134°C ESI-MS: M+ 542 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,1-methylendioxyphenyl)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-569) <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO): 7.1 – 7.4 ppm (10 H, m), 6.9 (1 H, s), 6.8 (2 H, m), 6.2 (1 H, d), 6.2 (1 H, s), 6.0 (2 H, s), 3.95 (3 H, m), 3.65 (1 H, m), 2.8 (2 H, m), 2.3 (6 H, s).  $ESI - MS: M^+ = 512$ 2-(4.6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-ethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure(1-473) Zersetzung:  $145-148^{\circ}$ C ESI-MS:  $M^{+} = 512$ 2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-i-propylphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäu-<sup>1</sup>H-NMŔ (270 MHz, DMSO): 7.1 – 7.4 ppm (14 H, m), 7.1 (1 H, s), 4.6 (2 H, tr), 3.9 (1 H, m), 3.8 (3 H, s), 3.6 (1 H, m), 3.0 (2 H, tr), 2.8 (3 H, m), 1.1 (6 H, d).  $ESI - MS: M^{+} = 554$ 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-i-propylphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-672) Zersetzung:  $156-160^{\circ}$  C ESI-MS:  $M^{+} = 510$ 2-(4: hoxy-5.6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methoxyphenyl)eth-xy)-3,3-di(4-methylphenyl)pro<sub>t</sub> insäure (I-517)

1H-NM1: [200 MHz, DMSO]: 7.0—7.3 ppm (10 H, m), 6.8 (2 H, d), 6.0 (1 H, s), 4.6 (2 H, tr), 3.85 (3 H, s), 3.6 (1 H, m), 3.7 (3 H, s), 3.6 (1 H, m), 3.0 (2 H, tr), 2.8 (2 H, tr), 1.1 (6 H, d). ESI-MS: M+ - 570

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-622)

<sup>1</sup>H-N::1R (270 MHz, DMSO): 7.1 – 7.4 ppm (12 H, m), 6.8 (2 H, d), 6.4 (1 H, s), 6.1 (1 H, s), 4.0 (1 H, m), 3.7 (3 H, s), 3.7

(1 H, m), 2.8 (2 H, tr), 2.3 (3 H, s).

 $ESI - MS: M^+ = 514$ 

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-585)    1H-NMR (200 MHz, DMSO): 7.1—7.4 ppm (12 H, m), 6.8 (3 H, m), 6.1 (1 H, s), 4.0 (1 H, m), 3.7 (3 H, s), 3.6 (1 H, m)  2.8 (2 H, tr), 2.3 (6 H, s).  ESI—MS: M+ = 498  2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-phenylpropoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-499)	),
Zersetzung: $153-155^{\circ}$ C ESI - MS: $M^{+} = 498$	
2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-phenylpropoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-500)  Zersetzung: 148—151°C ESI—MS: M + = 482	
Analog oder wie im allgemeinen Teil beschrieben lassen sich die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindunger herstellen.	ı i
	1:
	2
	•
	25
	30
	35
	40
	40
	45
	50
	<b>5</b> 5
	30
	60
•	
	65

5			
10			
15			
20			н
25			
30		r	X X X
35			-CH 0-
40		R	Ф—— м—— С—— — — — — — — — — — — — — — — —
45			R€
50			
55			
	∙ H-I		

≱	S	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	S	0	0
<u>&gt;</u>	z	z	z	z	z	z	Z	H	z	z	z	Z	z	z	Z
×	z	Z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z
7	CH	CH	GH	H	H	Z	H	Z	Z	CH	CH2-CH2-CH2-C	CH <sub>2</sub> -C	CH2-CH2-CH2-C	CH <sub>2</sub> -C	HO
$\mathbb{R}^3$	Me	Me	OMe	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me .	CH <sub>2</sub> -CH	O- CH2-CH2-C	CH <sub>2</sub> -CH	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	Me
$\mathbb{R}^2$	OMe	CF3	OMe	OMe	ĭge	ğ	Me	ğ	Ethyl	Ethyl	OMe	OMe	OMe	OMe	Me
R6	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4-Di-Cl-Phenyl	, henyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-SMe-Phenyl
Q	- CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	- CH2-CH2- CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub>	- CH=CH- CH2-	- CH=CH- CH <sub>2</sub> -	- CH=CH• CH2•	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH2-CH2-
R4, R5	Phenyi	Phenyl	4-Br-Phenyl	Phenyl	4-Cl-Phenyl	4-Cl-Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phe	, Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-Et-Pheyi
R	СООН	COOMe	СООН	СООН	СООН	СООН	СООН	КООН	СООН	НООЭ	СООН	СООН	COOH	COOEt	C00H
Z.	1-	I2	<u>1</u> –3	1	I-5	1-6	1-1	8-I	6-1	I-10	17-11	1-12	I-13	1–14	1–15

14

Ŋŗ.	i~	R4. R5	0	9 <u>R</u>	102	5.3	2		Ī	
91-I	C00H	4-Et-Phenyl	CH., CH.,	A CNA- me	T	, L	7	×	<u></u>	≱
(L)	2000	District A	-C112-C112-	4-5Me-Fhenyl	Me	Me	Z	z	z	0
	COOMe	Pnenyi	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	СН	z	z	0
1-18	COOPI	Phenyl	- CH2-CH2-	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	z	z	S
ا-ا ا	Tetrazol	Phenyl	- C. v CH <sub>2</sub> -	4-OMe-Phenyl	OMe	0- CH <sub>2</sub>	O-CH2-CH2-C	z	z	0
I-20	С00Н	Phenyl	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OMe-Phenyl	OMe	0- CH <sub>2</sub>	0-CH3-CH3-C	z	z	To
1-21	, C00H	Phenyl	- CH <sub>2</sub> - C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	4-OMe-Phenyl	OMe	0-CH <sub>2</sub>	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	z	Z	
1-22	СООН	4-Cl-Phenyl	-CF 2H2-CH2-	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH,	O- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	Z	Z	
1-23	H000	4-CI-Phenyl	- CH2-CH2- CH2-	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	2	2	- C
1-24	H000	4-Br-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OMe-Phenyi		OMe	H	; z	Z	
1-25	H000	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OMe-Phenyl		Me	Z	z	Z	10
1-26	H000	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OMe-Phenyi	7-	Me	Z	2	: E	
1-27	COOH	Phenyl	- CH=CH- CH2-	Phenyl	Τ	Me	HO	2	z	
1-28	H000	Phenyi	- CH=CH- CH2-	Phenyl	Τ	Me	Z	2	Z	
I-29	СООН	Phenyl	- CH2-CH2-	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	; 2	7	. 2	
I-30	нооэ	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OMe-Phenyl	OMe	1	CH2-CH2-CH2-C	7 2	2 2	
1-31	соон	4-Et-Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3-OMe-Phenyl	OMe	O. CH.	O-CH2-CH2-C	. 2	. z	,
I-32	H000	4-Et-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-SMe-Phenyl	OMe	Ma	27.7	;   2		7
1-33	COOEt	Phenyi	·CH-CH-	4-OMa-Dhenvl		1	175	<u>.</u> ;	<u>.</u>	J
1-34	COOH	Phenyl	-CH3-CH3-	3 4 Di OMa Phonyl		O-CH2	O-CH2-CH2-C	2 ;	z	
I-35	COCKIE	Phenyl	· C(CH <sub>1</sub> )····CH <sub>2</sub> .	3.4 Di OMe Dhemil	OME		O-CH2-CH2-C	z ;	Z	2
I-36	H000	P w	- C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CE	3.4 Di-OMe Panul	Civie	IME	2, 0	z į	3	2
1-37	COOH	4 7. Dhenvi		3.4 TO CO. C.	cmy	Me	5	z	z	
00.	1,000	4 Of PL	-cuz-onz-	3,4-DF-UM9-Phenyl	CF3	Me	СН	z	z	0
9C-7	COOH	4-CI-Fnenyi	- CH2-CH2- CH2-	4-OMe-Phenyl	Me	Me	Z	z	z	0
65-1	СООН	4-Cl-Phenyl	-CH2-CH2-CH2-	4-OMe-Phenyi	Ethyl	Me	H	z	z	10
140	СООН	P)	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,4-Di-Me-Phenyl	OMe	Me	СН	z	z	0

	M	0	0	0	0	S	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	S	0	0	0	0	0	0	0	0
5	Y	z	СН	Z	Z	z	z	z	Z	N	z	z	N	Z	z	z	СН	Z	Z	Z	z	z	z	Z	Z	z
	×	77.	z	N	Z	z	z	Z	z	z	z	z	z	Z	z	z	z	z	z	z	z	z	Z	Z	z	Z
10	2	СН	N	СН	СН	СН	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	N	CH	-CH <sub>2</sub> -C	СН	СН	СН	N	СН	СН	N	СН	CH2- CH2-CH2-C	CH2-CH2-CH2-C	-CH <sub>2</sub> -C	-CH <sub>2</sub> -C	СН	СН	СН	CH
15	R3	Me	Me	Me	Me	Me	CH <sub>2</sub> - CH	Me	Me	0- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	Me	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Me	Me	Me	Me	CH <sub>2</sub> - CH	CH <sub>2</sub> - CH	O-CH2-CH2-C	0- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	Me	Me	Me	OMe
20	R2	SMe	Me	$CF_3$	OMe	Ethyl	OMe	Me	Ethyl	ОМе	$CF_3$	OMe	OMe	Me	OMe	Me	Me	Ethyl	ОМе	OMe	OMe	OMe	$CF_3$	ОМе	Me	Me
25																										
30	2	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	Phenyl	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,i-OMe-Phenyl	3-OMe-Phenyl	3-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	3-Me-4-Et-Phenyl	3-Me-4-Et-Phenyl	4-Br-Phenyl	4-∷-fe-Phenyl	4-OMe-Phenyl	4-Br-Phenyl	3-Br-Phenyl	2-Me-Phenyl	4-Mo-Phenyl	4-Me-Phenyl	3-Mo-Phenyl	3-Me-4-SMe-Phenyl	3-OMo-Phenyi	3-OMe-Phenyl	4-SMe-Phenyl
35	R6	3,4	3,4	Ph.	Ph	3,4	3,	3	4	3,4	3,4	3	3-	4	4	4	4	수	2-	4	4	3	3	3	3	4
40		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH=CH· CH <sub>2</sub> ·	CH=CH- CH2-	C CH2-	CH2-CH.	CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	C . H3)2-CH2-	. CH2-CH2-	· CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	. CH2-CH2-	CH2-CH2- CH2-	∪rt2-CH2- CH2-	CH2-CH2-	CH2-CH2-	сн2-сн2-	CH=CH- CH₂-	CH: CH2-	· ·	CH2-CH2-	- CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH2-CH2-
45	0	CI	- CF	·C	·CI	<u>ن</u> -	$\dot{c}$	. CI	- CF	· C	ر. ر	.CF	.C	:- CI	10		Ö	Ċ		- C	Ċ.	-CH)	: :	Ö	Ö	Ö
50	R4, R5	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-Et-Phenyl	4-Et-Phenyl	4-F-Phenyl	Phenyl	Phenyl	Pi.	4-F-Phenyl	'. Cl-Phenyl	4-C: thenyl	Phenyl	Pheayl	Phenyl	Phenyl	Pheny!	4-F-Phenyl	Phenyl	4-Et-Firenyi	4-Et-Phenyl	Phenyl
	R	COOH	COOH	. : 300	СООН	Соон	COOBzl	СООН	СЭОН	СООН	соон	соон	НООЭ	COUR	н000	соон	С00Н	СООН	соон	СООН	Соон	соон	СООН	СООН	СООН	Tetrazol
60	Nr.	141	1-42	I-43	1-44	1-45	J-46	1-47	1-48	1–49	1-50	15-1	1–52	1–53	1-54	SSI	J-56	I-57	1–58	65-1	0 1	19-1	1–62	I <del>-</del> 63	1–64	i-65

Nr.	R1	R4, R5	Ò	R6	IR2	R3	7	×	>	B
99-1	СООН	3-OMe-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	/~SMe-Phenyl	OMe	Me	E	; 2	$\top$	
<i>L9</i> I	СООН	Phenyl	-0- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	F	2	T	
89-1	HOOO	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-n-Propoxy-Phenyl	ğ.	Me	. E	; Z		7
69-I	СООН	Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-n-Propoxy-Phenyl	o Me	Me	E E	Z	Z	
170	COOH	Phenyi	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-n-Butoxy-Phenyl	Me	Me	CH	z	T	0
1-71	СООН	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-n-Butoxy-Phenyl	OMe	Me	CH	z	T	To
1–72	СООН	Phenyl	-0- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	z	F	10
I-73	H000	Phenyl	-0- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-SMo-Phenyl	Ethyl	Me	Œ	z	z	S
1-74	Н000	Phenyl	- CH2-CH2- CH2-	2-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	Z	z	0
1-75	С00Н	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	2-Mo-Phenyl	OMe	CH2-CH	CH2-CH2-CH2-C	z	z	0
9/1	Н000	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2-Me-4-SMe-Phenyl	OMe	CH <sub>2</sub> - CH	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	z	z	10
1-77	СООН	Phenyl	- C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-SMe-Phenyl	OMe	0. CH <sub>2</sub>	0. CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	z	z	0
1-78	сооме	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OEt-3-OMo-Phenyl	CF <sub>3</sub>	Me	CH	z	z	10
I-79	HOOO	Phenyl	- сн=сн- сн2-	4-Me-Phenyl	Me	Me	Z	z	z	0
S≈1	COOH	Phenyl	. CH≍C	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	Æ	z	z	10
<u>~</u>	СООН	Pheny!	-: 12-Cn2-	4-(Di-Me-Amino)-Phenyl	OMe	0-CE2	O- CE2-CH2-C	z	z	0
1-82	COOH	4-CI-Phenyl	- cH2-CH2-	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	СН	z	z	0
£	C00H	4-Et-Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	СН	z	z	0
*	COOH	4-Et-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH <sub>2</sub>	0- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	z	z	0
1-85	C00H	3-OMe-Pheny!	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	z	z	0
1-86	H000	Phenyl	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	z	Z	0
1-87	COOH	Phenyl	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3-OMe-4-CI-Phenyl	Me	Me	CH	z	z	0
F	H00.	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3-OMe-4-CI-Phenyl	Ethyl	Me	CH	z	z	0
SP	СООН	3-Mo-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3-OMe-4-CI-Phenyl	OMe	CH <sub>2</sub> -CF	CH2-CH2-CH2-C	Z	Z	0
96-1	COOH	Phenyi	- CH2-CH2- CH2-	2-Me-Phenyl	Me	Me	СН	z	z	0

5

5

	-	_	_		T -	Υ-	т-	Т	т-	٠.	т	T	т-	_	T-	Т	<del></del>	T-	Τ-	т-	<del></del>	<del></del>		τ-	т	_
≥	=  c	٥	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	S	0	0	0	0	0
>	<u> </u>	: :	z	Z	z	z	z	z	z	z	·Z	z	Z	z	z	z	z	z	ᆼ	z	Z	z	z	z	z	z
×	<u> {   z</u>	: 2	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	Z	z	z	z	z	z	z	Z	z	z	z	z
2	7 2	, i	O- CH2-CH2-C	СН	H	CH	E	CH	Z	Æ	Z	z	CH	GH	CH2-CH2-CH2-C	0- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	СН	H)	Z	CH	뚱	0- CH2-CH2-C	GH	æ	CH	0- СН2-СН2-С
R3	Me	1	1	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	CH <sub>2</sub> - CF	0-CH <sub>2</sub>	Me	Me	Me	Me	Me	0. CH <sub>2</sub>	Me	Me	Me	0-CH <sub>2</sub>
R2	<u>چ</u>	ا خ	OIME	$CF_3$	OMe	OMe	Me	Ωç	Me	₩	Me	ĭge	2:thy1	Ethyl	OMe	OMe	GF <sub>3</sub>	OMe	Me	OMe	Me	OMe	CF3	Me	Ethyl	OMe
R6	2-Me-Phenyl	4-OFt-1-OMe-Phanyl	TOLIS ONG THEMY	' 4-iPr-Phenyl	4-F-Phenyl	4-Me-Phenyl	4-Me-Phenyl	4-iPr-Phenyl	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	4-(Di-Me-Amino)-Phenyl	4-(Di-Me-Amino)-Phenyl	4-CI-Phenyl	4-OMe-Phenyl	3-Cl-Phenyl	2-Me-Phenyl	2-Me-Phenyl	3,4-Methyfendioxyphenyl	3,4-Methylendioxyphenyl	3,4-Methylendioxyphenyl	4-iPr-Phenyl	4-Mo-Phenyl	3,4-Di-Me-Phenyl	3,4-Di-Me-Phenyl	4-OMe-Phenyl
<u>&gt;</u>	- CH2-CH2- CM2-	- CH2-CH3-	-217 717	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	· CH=CH· CH2•	- CH=CH- CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-0- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH2-CH2-	- C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - (	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH=CH- CH2-	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	0- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
R4, R5	Phenyl	Phenyl	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	Fnenyi	2-Mo-Phenyi	Phenyl	Phenyl	2-Me-Phenyl	Phenyl	4-Et-Phenyl	4-Et-Phenyl	Phenyl	Phenyl	2-Me-Phenyl	4-F-Phenyl	Phenyl	Phenyl	i .anyl	Phenyl	Phenyl	ly.	Precayl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-Et-Phenyl
<u>~</u>	НООЭ	HC CC	3,000	COUNTE	COOH	HO00	СООН	Н000	COOK	Н000	H00.	COOH	H00.	H00.	HOO!	СООН	СООН	СООН	H000	COOMe	СООН	СООН	Н000	СООН	СООН	1.300
Nr.	16-1	1-92	200		1-94	1-95	96-1	1-97	86-1	I-99	I-100	101	.02	I-103	1-104	1-105	1-106	1-107	I-108	1-109	I-110	[-111]	1-112	1-113	F-114	I-115

18

Nr.	RI	R4, R5	δ	R6	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z	×	>	×
911-1	СООН	4-Et-Phenyl	- CH2-CH2-	3,4-Di-OMo-Phenyl	OMe	Me	ES .	Z		
1-117	COO- i-Propyl	Pasnyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,4-Methylendioxyphenyl	OMe	CH2- CH	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	z		0
1-118	СООН	Phenyl	- CH2-CH2-	3,4-Di-Me-Phenyl	OMe	O-CH <sub>2</sub>	0-CH2-CH2-C	z	z	0
61-	К00Н	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-(Di-Mo-Amino)-Phenyl	OMe	Me	СН	z	z	0
02.	COOH		-CH2-CH2-	4-(Di-Me-Amino)-Phenyl	Me	Me	CH	z	z	0
,,21	С00Н	tenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Me-Phenyl	GF <sub>3</sub>	Me	CH	z	z	0
1–122	СООН		- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	z	z	0
[-123	C00H		- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	3-OMe-Phenyl	OMe	0.CH <sub>2</sub>	0-CH2-CH2-C	z	z	0
1-124	Н000		-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Me-henyl	OMe	Me	CH	z	z	0
I-125	HO02H		CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	4-Mo-Phenyl	Me	Me	CH	z	z	0
I-126	H000H	Phenyl	, - CH2-CH2-	3-OMe-4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	z	z	0
1-127	1000H	Phenyl	- CH=CH- CH <sub>2</sub> -	4-iPr-Phenyl	Ethyl	Me	Æ	z	z	0
1-128	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH2-	iPrPhenyi	OMe	Me	CH	z	z	0
I-129	Коон		- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Mo-Phenyl	Ethyl	Me	z	z	H	0
I-130	СООН		- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3-OMe-4-Mo-Phenyi	OMe	CH2- CF	CH2-CH2-CH2-C	z	z	0
[-131	COOH	(4-Er-Phonyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	Z	z	z	0
1-132	Н000	4-Et-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	z	z	0
1-133	С00Н	Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Me-Phenyl	)Me	O-CH <sub>2</sub>	0-CH2-CH2-C	z	z	S
1-134	COOButyl	Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Et-Phenyl	CF3	Mo	CH	z	z	0
1-13,	СООН	4-1-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Et-Phenyl	OMe	Me	Œ	z	z	0
I-136	COOH	Phenyl	- CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	4-Et-Phenyl	Me	Me	СН	z	z	6
1-137	СООН	Phenyl	· CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2-OMe-Phenyl	OMe	CH2-CI	CH2- CH2-CH2-C	z	z	0
I-138	СООН	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	3-OMo-Phenyl	Me	Me	СН	z	z	0
1-139	COOH	Phenyl	-CH2-CH2-	3-OMe-Phenyl	Me	Me	Z	N	Z	0

5

5

	×	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	>	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	СН	СН	z	z	z	z	2;	z	z
	×	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	Z	z	z	Z	z	z	N	z	z	z	z	z	z	Z	z
10	Z	O- CH2-CH2-C	Z	Z	CH	CH2- CH2-CH2-C	СН	СН	CH	Ю	O-CH=CH-C	-CH <sub>2</sub> -C	CH	CH	НЭ	НЭ	CH	CH	N	CH	CH	Z	Z	HO	СН	-CH <sub>2</sub> -C
15	R3	0- CH <sub>2</sub>	Me	Me	Me	CH <sub>2</sub> -CH	Mē	Me	Me	Me	O-CH	0- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	Me	Ethyl	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	0- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C
20	R2	OMe	Me	Ethyl	Ethyl	OMe	OMe	Me	OMe	Me	OMe	OMe	CF3	OMe	OMe	$CF_3$	OMe	Me	Me	Ethyl	Me	Me	Me	Ethyl	Ethyl	ОМе
25			enyl																							
30		2-OMe-Phenyl	3-OMe-4-Et-Phenyl	4-Et-Phenyl	4-Cl-Phenyl	4-CI-Phenyl	4-OEt-3-OMe-Phenyl	4-OEt-3-OMe-Phenyl	4-OMe-Phenyl	4-OMe-Phenyl	3-OMe-4-Et-Phenyl	3-OMe-4-Et-Phenyl	Cyclohexyl	Cyclohexyl	Cyclohexyl	3-OMe-Phenyl	3-OMe-Phenyl	Cyclohexyl	Cyclohexyl	Cyclohexyl	4-Ci-Phenyl	4-Cl-Phenyl	2-OMe-Phenyl	2-OMo-Phenyl	2-OMe-Phenyl	2-OMe-Phenyl
35	R6	2-7	<u>3</u>	4	14	<u>1</u>	4	4	4	4.1	7	<u>T</u>	Cy	Cy	Ç	<u>T</u>	7	(C	Cy	Cy	4	4	(2-1	24	2-	7-4
40		)H <sub>2</sub> -	.H <sub>2</sub> -	.H <sub>2</sub> -	CH=CH- CH2-	. JH2•	.H2-	H.	7	.H2-	.H2-	Ж2-	.H2-	.H2-	.H2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CF <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	OH¢.	'nz.	;	.t12-	- СН=СН- СН2-	.H2•	.H <sub>2</sub> .	.H2-	.H <sub>2</sub> -
<b>4</b> 5	Ò	- CH2-CH2	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH=C	- CH≔	- CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	- CH2-CH2	- CH <sub>2</sub> -	- CH2-CH2	- CH2-CH2-	, CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH2-CH2	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	- CH <sub>2</sub> -C	- CH <sub>2</sub> -C	Ü	- CH2-Ch2-	- CH <sub>2</sub>	)-CH=(	- CH=C	- CH2-CH2	- CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	- CH2-CH2
50 55	R4, R5	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyi	4-Et-Phenyl	4-Et-Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-Me syl	Pheny:	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyi	Phenyl	4-CI-Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-Cl-Phenyl	4-CI-Phenyl
	R <sup>1</sup>	СООН	СООН	CC	СООЖ	соон	СООН	НООЭ	C00H	нооэ	СООН	соон	СООН	СООН	COOMe	СООН	СООН	COOH	COOH	COOH	1000	СО <b>ОН</b>	СООН	COOH	C00H	CCOH
60	Nr.	1-140	I-141	I-142	I-143	I-144	I-145	I-146	I-147	<u>1</u> –148	1-149	( <del>-</del> 150	I-151	1-152	1-153	1-154	1-155	<u>-</u>	1-157	I-158	1-159	I-160	I-161	I-162	I-163	I-164

Nr	a	D4 D5		7 = 1						
107	1000	K, K	>	Ro	$ \mathbb{R}^2$	$\mathbb{R}^3$	2	X	Y	≥
C01-1	COOH	et-Phenyl	-CH2-CH2-	Cyclohexy1	OMe	CH <sub>2</sub> - CF	CH2-CH2-CH2-C	z	z	0
1-166	СООН	Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Cyclohexyl	OMe	O.CH	O-CHCHC	z	z	0.
I-167	СООН	Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-SMo-Phenyl	OMe	O.CH	O-CH3-CH3-C	z	z	
I-168	СООН	Phenyl	-CH_CH2-	4-OEt-3-OMe-Phenyl	CF3	Me	THO	z	z	To
1-169	СООН	Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3-Me-4-CI-Phenyl	Ğ.	Me	ΉĐ	Z	; z	
1-170	COOH	Phenyl	- CH2-CH2- CE2-	4-OEt-Phenyl	Ethyl	Me	E	Z	2	
[-171	соон	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-OEt-Pranyl	O We	1	CH2. CH2.CH2.C	7 2	2 2	
I-172	соон	Phenyl	· CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Cl-Phenyl	OM O	Me Me	P Z Z Z	; 2	.   .	
1-173	COOH	3-Mo-Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-CI-Phenyl	Me Care	Me	15 5	2 2	2 2	
1-174	COOH	Phenyl	-0- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Cl-Phenyl	Ethyl	Ma	2	2 2	2 2	
1-175	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH.	4-CL-Phenyl	200	Mac .	NI 0	<u>z</u> ];	z	
1-176	COOH	Phenyl	CH=CH, CHs.	4 Of Dhenyl	£ 5	Mie	5	z	z	0
1-177	COUL	Dhomyl		4-CF-ruenyi	OMe	Me	СН	Z	Z	0
1 1 7 0	1000	rienyi	-CH2-CH2-	2Me-4-Ch-Phenyl	SMe	Me	СН	Z	Z	0
1-1/8	COOH	Phenyi	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Cyclohexyl	OMe	CH <sub>2</sub> -CI	CH2-CH2-CH2-C	z	z	0
1-1/9	COOH	4-CF <sub>3</sub> -Phenyl	-CH2-CH2-	3-OMe-Phenyl	Me	Me	СН	Z	z	0
I-180	C00H	4-CF3-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	Z	z	z	0
I-181	С00Н	Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Cyclohexyl	OMe	O-CH	O-CH3-CH3-C	z	z	0
I-i82	COOBZI	Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-CI-Phenyl	OMe	CH3-CI	CH2-CH3-CH2-C	z	Z	0
I-183	СООН	Phenyi	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2-Me-4-CI-Phenyl	OMe	O-CH	O- CH3-CH3-C	z	z	10
I–184	СООН	Phanyl	-CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	Naphth-2-yl	CF3	Me	CH	z	Z	C
I-185	СООН	Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2-OMe-Phenyl	OMe	Me	СН	2	Z	7
1-186	СООН	Phenyl	- CH2-CH2- CH2-	4-OEt-Phenyl	Me	Me	CH	2	2	
I-187	СООН	Phenyl	-CH2-CH2- CH2-	4-OEt-Phenyl	Me	Me	Z	Z	2	7
1-188	ноо.	Phenyl	- CH2-C3	2-OMe-Phenyl	Me	Me	HO	z		
										]
60	55	50	40	25 30	20	15	10		5	

											,				,	,									
	≥	0	S	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	>	z	Z	z	z	z	z	z	z	CH	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	HO	z	z
	×	z	z	N	z	N	z	z	z	z	z	z	Z	z	z	z	z	z	z	z	Z.	Z	z	z	z
10	2	CH	CH	0- СН <sub>2</sub> -СН <sub>2</sub> -С	СН	CH	CH2- CH2-CH2-C	0- сн <sub>2</sub> -сн <sub>2</sub> -с	НЭ	N	НЭ	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -СH <sub>2</sub> -С	0- СН <sub>2</sub> -СН <sub>2</sub> -С	НЭ	CH	CH	N	СН	CH	CH	0-CH2-CH2-C	СН	N	N	CH
15	R <sup>3</sup>	Me	Me	0- CH <sub>2</sub>	Me	Me	CH <sub>2</sub> - CH	0-CH <sub>2</sub>	Mc	Me	Me	CH <sub>2</sub> - CH	0-CH <sub>2</sub>	Me	Mc	Me	Me	Me	Me	Me	0-CH <sub>2</sub>	Me	Me	Me	Me
20	$\mathbb{R}^2$	OMe	Me	OMe	Me	Ethyl	OMe	OMe	OMe	Me	Ethyl	OMe	OMe	$CF_3$	$CF_3$	OMe	Me	Ethyl	OMe	Ethyl	OMe	Me	Ethyl	Me	Ethyl
25		Naphth-2-yl		4-CI-Phenyl	4-iPr-Phenyl	4-SMe-Phericia	4-SMe-Phenyi	3,4-Di-OMe-Phenyl	3-OMe-Phenyl	Naphth-2-yl		h-2-yl		4-OEt-Phenyl	4-OEt-Crenyl	4-OEt-Phenyl	Cyclohexyl		4-OEt-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	4-OH-Phenyl	4-OH-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyi	3,4-Di-OMe-Phenyl
	R6	Napht	Napht	4-CF	4-iPr	4-SM	4-SM	3,4-D	3-0N	Napht	1–Me	1–Me	Napht	4-0E	4-OE	4-0E	Cyclo	Cyclohexyl	4-OE	3,4-D	3,4-D	4-OH	4-OH	3,4-1)	3,4-D
40	اه	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH=CH- Out.	- CH=CH-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	. CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> · CH <sub>2</sub> ·	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH2-CH2- CH2-	- CH2-CH2- CEE	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- C-\;-CH2-	- CH <sub>2</sub> -C <sup>1</sup> (	- CH=CH- CH2-	- CH=CH- CH2-	- CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH2-CH2-	CH2-CH2-
50 55	R4, R5	2-Me-Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-CF3-Phenyl	4-CF3-Phenyl	Phenyl	Pheny!	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-CT3-Phenyi	4-CF <sub>3</sub> -Phenyi
	भि	нооэ	СООН	соон	СООН	Н000	ноос1	СООН	СООН	H000	СООН	COOF	COOMe	COOEt	СООН	СООН	КООЭ	СООН	Tetrazol	СООН	СООН	СООН	Н000	COCH	НООЭ
60	Ŋ.	681−i	1–190	1-191	1-192	1-193	1–194	I-195	1–196	[-197	I-198	1-199	1200	1-201	1-202	1-203	1-204	1-205	1–206	1–207	1-208	1-209	1–210	1–211	1-212

0		R6	R <sup>2</sup>	R3	2	X	≥
$^\circ$ H2-CH $_2$ -	H <u>2</u> -	3-OMe-Phenyl	OMe	0-CH <sub>2</sub>	0-CH2-CH2-C	z	0
- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2-	2-OMe-Phenyl	CP3	Me	СН	z	0
- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	* .	4-OEt-Phenyl	Ethyl	Me	CH	z	S
- C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -	4-OEt-Phenyl	OMe	CH <sub>2</sub> - CF	CH2-CH2-CH2-C	z	0
- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	z z	0
- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> -	4-CI-Phenyl	OMe	CH <sub>2</sub> -CF	CH2- CH2-CH2-C	z	0
- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -	4-Cl-Phenyl	OMe	0-CH <sub>2</sub>	O-CH2-CH2-C	z	0
-CH2-CH2-		4-SMo-Phenyl	Me	Me	Z	z	0 Z
- O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		4-OEt-Phenyl	OMe	O·CH2	O. CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	z	0 Z
-CH2-CH2-		3,5-Di-OMe-Phenyl	CF3	Me .	Z	z	<u>о</u> #5
· CH=CH- CH2	-21	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	z	0
- CH=CH- CH <sub>2</sub>	2-	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	z	Z	0 N
- CH2-CH2-		3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	z	0 Z
- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		3,5-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	Œ	z	O H J
· CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	z	0 Z
- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	z	O
-CH2-CH2-		3,5-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	Z	Z	0 N
CH2-CH2-		Cyclohexyl	OMe	Me	СН	z	0 N
· CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		Cyclohexyl	Me	Me	CH	z	0 2
-CH(0H)-CH <sub>2</sub>	ł <sub>2</sub> -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	z	0
- CH2-CH2-		3,5-Di-OMe-4-Cl-Phenyl	OMe	CH <sub>2</sub> -CI	CH2-CH2-CH2-C	z	0 2
- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> .	4-CI-Phenyl	Me	Me	z	z	0 2
- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	CH₂-	4-CI-Phenyl	Ethyl	Me	CH	z	0 Z
- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe	O- CH	0- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	z	0 Z

BNSDOCID: <DE\_\_19606046A1\_L>

		т-					·	·	-	·		<del></del>	·						,		<del>,</del>			,	·
	≱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	S	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	>	Z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	H	픙	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z
	×	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	Z	z	z	z	z	z
10	2	CH	CH2-CH2-CH2-C	CH	EH.	CH	Z	CH	CH <sub>2</sub> -C	CH	СН	CH	Z	CH	CH	СН	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	CH <sub>2</sub> -C	СН	CH2- CH2-CH2-C	CH <sub>2</sub> -C	СН	CH	СН	N
15	R³	Me	CH <sub>2</sub> -CH	Me	Me	Me	Me	Me	0- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	OMe	Me	Me	Me	Mc	Me	Me	CH <sub>2</sub> - CH	O- CH2-CH2-C	Me	CH <sub>2</sub> - CH	O-CH₂-CH₂-	OMe	Me	Me	Me
20	R <sup>2</sup>	Ethyl	OMe	CF3	OMe	CF3	OMe	Ethyl	OMe	OMe	OMe	Me	Me	Ethyl	OMe	Ωe	OMe	ОМе	$CF_3$	OMe	OMe	OMe	$CF_3$	Me	Me
<b>2</b> 5															Ĭ	1			)			Ü			
30 35	R6	3-OMe-Phenyl	3-OMe-Phenyl	3,4-Di-O:Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	2-Me-3-OMe-Pheny!	3-OMe-Phenyl	4-OMe-7 snyl	4-OMe-Enenyl	4-SMe-Phenyl	4-SMe-Phenyl	3-OMe-Phenyl	3-OMe-Phenyl	3-OMe-Phenyl	<sup>l</sup> ←-ClPhenyl	4-CI-Phenyl	3-OMe-Phenyl	3-OMe-Phenyl	Cyclohexyl	4-OMo-Phenyl	4-OMo-Phenyl	Cyclohexyl	2-OMe-Phenyl	4-OMo-"henyl	4-OMe-Phenyl
40	Ò	-CH <sub>2</sub> -C''-	- CH <sub>2</sub> -C112-	- CH=CH- CH <sub>2</sub> -	- CH=CH- CH2-	- CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	, CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	- CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-	- CH2-Ch <sub>2</sub> .	- CH=CH- CH <sub>2</sub> -	- CH=CH- CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	e de la constante de la consta				
<b>50</b>	R4, R3	]: ∴sny1		r:uenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-CF3-Phenyl	4-CF <sub>3</sub> -Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyi	Phenyl	4-F	Phanyl	r neity!	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-CF- :nyl	4- ienyl
	R	<b>೧೦೦</b>	КООН	:700	СООН	СООН	СООН	КООЭ	соон	СООН	СООН	СООН	COOH	Н000	СООН	СООН	СООН	НООЭ	НООЭ	СООН	СООН	HOOJ	tetrazol	СООН	СООН
60	ž	1-237	1-238	1–239	1-240	1-241	I-242	1-243	-244	r-245	1-246	1-247	1-248	1-249	1-250	1-251	1-252	1-253	1-254	1-255	1-256	1-257	1-258	i-259	09

R¹	R4, R5	0	R6	R <sup>2</sup>	R3	Z	×	>	∣≽
СООН	Phenyi	- CH(2-OMe-Phenyl) CH2-	2-OMe-Phenyl	OMe	Me	E	z	Z	0
СООН	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2-OMe-4-Br-Phenyl	Me	Me	E	Z	. Z	
СООН	Prenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3-OMe-Punnyl	Me	Me	E	z	Z	
COOH	Phenyl	- CH2-CH2-	3-OMe-Phenyl	Me	Me	Z	Z	Z	
СООН	Phenyl	· CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2-OMe-Phenyl	Me	Me	Z	Z	CH	0
COOH	Pheryl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-Et-Phenyl	OMe	0-CH	0-CH2-CH2-C	z	z	0
COOH	Phe.	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-CI-Phenyl	GF3	Me	EH	z	Z	0
COOH	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	z	z	S
СООН	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	OMe		O-CH2-CH2-C	Z	z	0
COOH	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-SMe-Phenyl	CF3	Me	СН	z	z	0
СООН	Phenyl	- CH=CH· CH <sub>2</sub> ·	4-2-Me-Phenyl	Me	Me	Z	z	z	0
C00H	Phenyl	- CH=CH· CH2-	4-OMo-Phenyl	Ethyl	Me	CH	z	z	0
COOH	4-Br-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2-OMe-Phenyl	OMe	CH2-CI	CH2-CH2-CH2-C	z	z	0
COOH	Phenyi	`H(∪H)-CH₂-	2-OMe-Phenyl	OMe	O-CH	0-CH2-CH2-C	z	Z	0
COOH	4-Et-Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Me-Phenyl	OMe	O-CH	0-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	z	z	0
СООН	4-CF <sub>3</sub> -Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	СН	z	z	0
COOH	4-Ci-Phenyl	-CH'/4-OMo-Phenyl)-CH <sub>2</sub> -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	Z	z	0
COOH	4-CI-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3-Me-4-CiMe-Phenyl	Me	Me	EH	z	z	0
COOH	4-Cl-Phenyi	· CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,4-Methylendioxyphenyl	Me	Me	СН	z	z	0
H000H	4-CI-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,4-Methyle::cloxyphenyl	Me	Me	Z	Z	z	0
COOH	4-Cl-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -C <sup>2</sup> -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	z	z	z	0
COOH	Phenyi	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-Et-Phenyl	Ethyl	Me	CH	z	z	0
СООН	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Et-Phenyl	OMe	CH2-CI	CH2-CH2-CH2-C	z	z	0
НООЭ	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Et-Phenyl	ОМо	CH2-CI	CH2-CH2-CH2-C	z	z	0
		4	3	2		1			
	50 55	10 15	25 30	20	15	10		5	

25

	_	<del>-</del>	т-	т	1	T	т	_	т		τ	γ	_	τ-	_	γ		1	т	<del>,</del>	1	т-	_	γ	_	<u> </u>
	<u>≯</u>	0	S	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	≥	Z	z	Z.	z	z	z	z	z	z	z	H	z	z	z	z	z	Z	Z	z	z	z	z	Z	z	z
	×	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z
10	Z	0- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	CH	CH	CH	0-CH2-CH2-C	CH	21	CH	CH	CH	CH HD	Z	CH	CH	z	CH2- CH2-CH2-C	Z	-CH <sub>2</sub> -C	CH2-CH2-CH2-C	CH	CH	СН	CH	СН	-CH <sub>2</sub> -C
15	R <sup>3</sup>	0- CH <sub>2</sub>	Me	Mc	Me	0- CH <sub>2</sub>	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	CH <sub>2</sub> -CH	Me	O- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	CH <sub>2</sub> -CH	Me	Me	Me	Me	Me	O-CH2-CH2-C
20	R2	OMe	Ethyl	OMe	Me	OMe	OMe	Me	Ethyl	CF3	OMe	Me	Me	Ethyl	1	Me	OMe	Ethyl	OMe	OMe	GF3	OMe	SMe	OMe	Me	OMe
25																								<u> </u>		<u> </u>
30		4-Et-Phenyl	4—∵√e-Phenyl	4-C.vie-Phenyl	4-OMe-Phenyl	4-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	4-Me-Phenyl	4-Me-Phenyl	3-OMe-Phenyl	3-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4,5-Tri-OMc-Pheny	4-Et-Phenyl	4-Et-Phenyl	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	4 OMe-Phenyl	3-1 · · · 4-Et-Phenyl	3-Me-4-Et-Phenyl	4-Me-Phenyl	4-Mo-Phenyl	4-iPr-Phenyl
35	R6	4	4	4	4	4	3,4	4	4	ï	ĭ	3,4	3,4	3,4	[-4	4	3,4	3,4	3,4	3,4	4	3-3	7	<u>f.</u>	4	4
40		Н2-	H <u>z</u> -	H- CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> -	H <sub>2</sub> .	1)-CH <sub>2</sub> -	H <sub>2</sub> -	H2-	H <sub>2</sub> -	H2•	H <sub>2</sub> -	) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH2-CH2- CH2-	H <sub>2</sub> -	H2.	H <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	CH=CH-CH2-	H <sub>2</sub> -		-[2-	H2-	H <sub>2</sub> -
45	0	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH=CH- CH <sub>2</sub>	CH=( CH2	- € -2-CH2-	- СН(ОН)-СН <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH2-CH2-	- C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> .	$-CH_2-C$	CH2-C	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH2-C	- CH=Cl	-CH2-CH2-	CH2-C	-CH. 12-	- CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -			
50	R4, R5	Phenyl	4-C'-Phenyl	Phenyl		henyl			henyl			4-Cl-Phenyi	4-CI-Phenyl	Phenyi	Phenyl	henyl	2 Phenyl	4-Cl-Phenyl	3,4-Di-Cl-Phenyl	Phenyl	Phenyl		_			4-CI-Phenyl
	RI	СООН	СООН	H000	HOCO	HO.J	COOEt	СООН	СООН	С00Н	СООН	СООН	СООН	Н000	C00H	НООЭ	КООН	C00H	Н000	COOH	COOH	C. J.F.	СООН	СООН	СООН	НО00Н
60	Ŋ.	1–285	1–286	1-287	1-288	1-289	1-290	1-291	1-292	1-293	1-294	1-295	1-296	1-297	1-298	1–299	1-300	I-301	1–302	I-303	I-304	1–305	1-306	1-307	1–308	. 1 = .

26

5

5

5

Ŋ.	R	R4, R5	0	R6	R2	R3	7	>	>	
1-310	СООН	4-Cl-Phenyl	- CH2-CH2-	3.4-Methylendioxynhenyl	ي	Me	Ξ H	( z	T	
1-311	Н000	4-CI-Phenyl	-CH2-CH	4-Br-Phenvl	$\top$	Me	2	2	. z	
1-312	соон		-C!*c-CH2-	4-Et-Phenyl	ğ	Me	Z	Z	z	
1-313	H000	Phenyl	- Cri <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Et-Phenyl	=	Me	CH	z	Z	
I-314	Н000	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-Et-Phenyl	GF <sub>3</sub>	Me	CH	z	z	0
1-315	СООН	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-Et-Phenyl	1.	Me	CH	z	z	6
1-316	C00H	4-Cl-Phenyl	· CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Br-Phenyl	Ethyl	Me	z	z	z	0
1-317	H000	4-CI-Phenyl	- CH(4-Br-Phenyl)-CH2-	4-Br-Phenyl	OMe	O. CH <sub>2</sub>	O- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	z	z	0
1-318	СООН	4-CI-PIyl	- CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	СН	z	z	0
1-319	COOH	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Me	Me	Z	z	z	0
1-320	C00H	Phenyl	- CH2-5-27- CH2-	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	z	z	0
I-321	СООН	Phenyl	· CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe	CH <sub>2</sub> - CF	CH2-CH2-CH2-C	z	Z	0
1-322	HCOO	į	· CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe	O. CH <sub>2</sub>	O-CH2-CH2-C	z	z	0
1-323	S)		. СH <sub>2</sub> -СH <sub>2</sub> -	4-SMo-Phenyl	Ethyl	Me	СН	z	z	0
I-324	НООЭ		- CH2-CH2-	4-SMo-Phenyl	OMe	O-CH2	O-CH2-CH2-C	z	z	0
1–325	К00Н	4-CI-Phenyl	. С(СН <sub>3)2</sub> -СН <sub>2</sub> -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	СН	z	H	0
1-326	C00H	4-CI-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	z	z	z	S
1-327	H000	Phenyl	· CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> ·	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	z	z	0
I-328	COOH	Phonyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,4,5-Tri-OMo-Phenyl	Me	Me	z	z	z	0
1-329	C00H	henyl	· O·CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	СН	z	z	0
1-330	СООН		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> '1 <sub>2</sub> -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	СН	z	z	0
[-33]	СООН		· CH <sub>2</sub> ·Ch <sub>2</sub> · Lnf <sub>2</sub> ·	4-Mo-Phenyl	OMe	0-CH	0-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	z	z	0
1-332	C00H		-C:12-CH2-	4-SMe-Phenyl	OMe	O-CH	O-CH=CH-C	z	z	0
I-333	C00H		-CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	4-OEt-3-OMo-Phenyl	OMe	Me	H)	z	z	0
1-334	1000H	4-Cl-Phenyl	-CH(4-SMe-Phenyl)-CH2-	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	z	z	0

			,				_	,	r	,	r	<b>,</b>						,				·	<del>,</del>			
	≥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	S	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	S
5	>	z	Z	z	z	z	z	z	z	z	ż	z	z	z	픙	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	Z
	×	Z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	2
10	Z	CH	CH.	z	CH	CH	Z	Z	СН	СН	СН	CH	CH	Z	CH	Z	CH.	CH2-CH2-C	CH	Z	CH	CH <sub>2</sub> -C	СН	£	СН	CH <sub>2</sub> -C
15	R³	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	CH2-CH	Me	Me	Me	O- CH2-CH2-C	Mo	OMe	Me	O-CH2-CH2-C
20	R <sup>2</sup>	OMe	Me	Me	Ethyl	Me	₩	ž	OMe	Me	Ethyl	OMe	Me	Me	Me	Me	Ethyl	OMe	GF <sub>3</sub>	Me	Ethyl	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe
	片		=		Ш	4	=	-	)	V	1	)	4	¥.	4		1	)	$\vdash$		-			0	)	0
25		Me-Phenyl	Me-Phenyl	7	1	e-Phenyl	e-Phenyl	Mc-Phenyl			Me-Phenyl	yl	yl	yl	11	s-Phenyl	e-Phenyl	-	Me-Phenyl	y.1	Phenyl	nyl	e-Phenyl	Me-Phenyl	Me-Phenyl	yl
30	R6	3,4,5-Tri-OMe-Pheny	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	4iPrPhenyl	4-iPr-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	4-OEt-3-OMe-Phenyl	4-Et-Phenyl	4-Et-Phenyl	4-OEt-3-OMe-Phenyl	4-Mo-Phenyl	4-Mo-Phenyl	4-Mo-Phenyl	4-Me-Phenyl	3,5-Di-OMe-Phenyl	3,5-Di-OMe-Phenyl	2-CI-Phenyl	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	4-Me-Phenyl	3,4-Di-Mo-Phenyl	4-OMo-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	4-Me-Phenyl
35 40		[2-	-51									enyi)-CH <sub>2</sub> -	-7-	-2-				-2-	-27							
<b>4</b> 5	0	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- СН <sub>2</sub> -СН <sub>2</sub> -	- СН <sub>2</sub> -СН <sub>2</sub> -	- CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH2-CH2-	- CH(4-Mo-Phenyl)-CH2-	- СН <sub>2</sub> -СН <sub>2</sub> - СЧ <sub>2</sub> -	- CH2-CH2- Cm2-	- CH <sub>2</sub> -C'¥ <sub>2</sub> -	- CH2-CH2	-CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	- CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH2-CH2-	-CH <sub>2</sub> -: .2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
50	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	Phenyl	Phenyl	4-CI-Phenyl	4-Cl-Phenyl	4-Me-Phenyi	4-Me-Phenyl	3,4-Di-Cl-Phenyl	Phenyl	Pfyenyl	4ーごトPhenyl	4-CI-Phenyl	Phenyi	Phenyl	4-CI-Phenyl	Phenyl	Phenyi	Phenyi	Phenyl	4-CI-Phenyl	CI-Phenyl	4-Me-Phenyi	henyl	Phenyl	Phenyi	4-CI-Phenyl
55		-	F	4	4	4	4	3	프	다	4	4	-	4		ρ.,	유	-	<u>L</u>	4		4	4	프	-	4
60	R	С00Н	СООН	СООН	СООН	СООН	СООН	COOH	СООН	С00Н	СООН	10001	СООН	СООН	COOMe	C00H	СООН	С00Н	С00Н	HOCC '	СООН	_i000	COOH	СООН	Н000	COOH
	Żr.	I-335	336	1-337	I-338	1–339	I-340	1-341	1-342	1-343	344	1-345	1-346	1-347	<u>.</u>	i-,-r;	1-350	1-351	1-352	I-353	I-354	1-355	I-356	F-357	1-358	I-359

z z z z z z z z		z 5 z z z z z z z	z 5 z z z z z z z z z	z 5 z z z z z z z z z z z	2 5 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2	2 5 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2	2 5 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2	z 5 z z z z z z z z z z z z z z z z z z	2 5 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2	z 5 z z z z z z z z z z z z z z z z z z	z 5 z z z z z z z z z z z z z z z z z z	z 5 z z z z z z z z z z z z z z z z z z	2 5 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2	z 5 z z z z z z z z z z z z z z z z z z	z 5 z z z z z z z z z z z z z z z z z z	z 5 z z z z z z z z z z z z z z z z z z
5525	8828828	8 8 2 8 8 8	CH CH N CH CH CH CH CH	CH C	CH C	CH C	CH C	CH C	CH C							
0 2 0			Me Me Me Me Me	Me Me Me Me	Me Me Me Me Me Me Me Me Me	We We We We We	Me M	Me Me Me Me Me Me Me Me	Me M	Me M	Me M	Me M	Me M	Me M	Me M	Me M
				l lyl	lyt lyt	l lyt	lyt lyt	lyt lyt	1   1   1   1   1   1   1   1   1   1	1 1 1yl 1yl 1yl 1yl 1yl 1yl	1 1yl 1yl h-2-yl -Phenyl	yl yl yl -Phenyl ndioxyphenyl	4-Et-Phenyl 4-iPr-Phenyl 2-CI-Phenyl 2-CI-Phenyl 4-Et-Phenyl 4-Me-Phenyl 4-OMe-Phenyl 4-Et-Phenyl 4-Et-Phenyl 3,5-Di-OMe-Phenyl 3,5-Di-OMe-Phenyl 3,5-Di-OMe-Phenyl	4-Et-Phenyl 4-iPr-Phenyl 2-CI-Phenyl 2-CI-Phenyl 4-Et-Phenyl 4-Me-Phenyl 4-CMe-Phenyl 4-Et-Phenyl 4-Et-Phenyl 3,5-Di-OMe-Phenyl 3,4-Methylendioxyghenyl 3,4-Methylendioxyghenyl 3,5-Di-OMe-Phenyl 3,5-Di-OMe-Phenyl 3,5-Di-OMe-Phenyl	4-Et-Phenyl 4-iPr-Phenyl 2-CI-Phenyl 2-CI-Phenyl 4-Et-Phenyl 4-Me-Phenyl 4-OMe-Phenyl 4-Et-Phenyl 4-Et-Phenyl 3,5-Di-OMe-Phenyl 3,4-Methylendioxyghenyl 3,5-Di-OMe-Phenyl 3,5-Di-OMe-Phenyl 3,5-Di-OMe-Phenyl 3,5-Di-OMe-Phenyl 3,5-Di-OMe-Phenyl 4-OEt-Phenyl	4-Et-Phenyl 4-iPr-Phenyl 2-CI-Phenyl 2-CI-Phenyl 4-iPe-Phenyl 4-Me-Phenyl 4-OMe-Phenyl 4-Et-Phenyl 4-Et-Phenyl 3,5-Di-OMe-Phenyl
- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 4-iPr-P		CH <sub>2</sub> .												yl)-CH <sub>2</sub> -	yl)-CH <sub>2</sub> -	yl)-CH <sub>2</sub> -
4-CI-Phenyl - CH2-CH		henyl	henyl henyl henyl	henyl henyl henyl Phenyl	henyl henyl henyl Phenyl	henyl henyl Phenyl	henyl henyl henyl Phenyl henyl	henyl henyl Phenyl henyl henyl	henyl henyl henyl Phenyl henyl henyl	henyl henyl henyl Phenyl henyl henyl henyl henyl	henyl henyl Phenyl Phenyl henyl henyl henyl	henyl henyl henyl Phenyl henyl henyl henyl	henyl henyl Phenyl henyl henyl henyl henyl	henyl henyl Phenyl Phenyl henyl henyl	henyl henyl Phenyl henyl henyl henyl henyl henyl henyl	henyl henyl Phenyl henyl henyl henyl henyl henyl
	COOH Phenyl															
J	1000	1000	000 000	1000 B	1000	1000 1000 1000 1000 1000 1000 1000 100	1000	1000 000 000 000 000 000 000 000 000 00	1000 1000 1000 1000 1000 1000 1000 100		1000 1000 1000 1000 1000 1000 1000 100					

	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	S	0	0	0	0
5	7	z	z	z	Z	H	z	z	H	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	Z	z	z	z	E
	×	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z
10	Z	CH <sub>2</sub> -C	CH	CH	HJ.	Z	뜻	CH	Z	CH	CH	Z	CH2-C	CH	CH	СН	СН	2-CH2-C	CH	CH	CH <sub>2</sub> -C	H	CH	CH2-C	СН	z
15	R <sup>3</sup>	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	.vle	Me	O-CH2-CH2-C	Me	Me	Me	Me	CH2-CH2-CH2-C	Me	Me	0-CH2-CH2-C	Me	Me	O- CH2-CH2-C	Me	Me
20	R2	OMe	CF3	OMe	Me	Ethyl	OMe	Me	Me	Ethyl	Me	Me	OMe	CF3	Ethyl	Ethyl	CF3	OMe	Me	Ethyl	OMe	OMe	Me	OMe	CF3	Me
25		enyl							enyl			xyphenyl						-								
30		3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	4-OMo-Phenyl	4-OMe-Phenyl	4-OEt-Phenyl	3,5-Di-OMe-Phenyl	3,5-Di-OMe-4-CI-Phenyl	3,5-Di-OMo-Phenyl	4-OEt-3-OMe-Phenyl	3,4-Methylendioxyphenyl	3,4-Methylendioxyphenyl	4-OEt-3-OMo-Phenyl	3-OMe-Phenyl	4-Me-Phenyl	4-Me-Phenyl	2-Cl-Phenyl	4-Me-Phenyl	3-OMe-Phenyl	4 Me Phenyl	4-Me-Phenyl	4-OMe-Phenyl	3-Me-4-OMe-Phenyl	4-OEt-Phenyl	3,5-Di-OMe-Phenyl	3-Me-4-OMe-Phenyl
35	R6	3,4	3,4	4	1	4	3,5	3,5	3,5	4	3,4	3,4	4	Ÿ	1	1	2.7	<u>1</u>	ï	4	1	1	7	1	3,5	7
40 45		- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH2-CE.	`:-CH2-	- CH2-CH3-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH2-CH2- CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	CH2-CH2- CH2-	·CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> -	- C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	. C : <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH2-CH2-	CH2-CH2-	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH2-CH2-
.0	Ò	-C	)-C	. C	Ö-	•		<u>-</u>	ن ت	) ()	ci.	D.	2	<u>0</u>	2	ਹ	<u>.</u>	<u>.</u>	<u>ت</u>		<del>၂</del>	<u>ن</u>	י	ਨ੍ਹ	ਹ	Ö
50	R4, R5	Phenyl	Phenyl	4-Me-shenyl	4-Me-Phenyl	4-Cl-Phenyl	3,4-Di-Cl-Pheny	4-Cl-Phenyl	4-CPhenyl	4-Cl-Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-CI-Phenyl	4-Cl-Phenyl	Phenyl	4-Me-Phenyl	Ph., .!!	Phenyi	4-Cl-Phenyl	4-CF3-Phenyl	4-CF3-Phenyl	4-Et-Phenyl	4-Et-Phenyi	Phenyi	Phenyl	4-Et-Phenyl
55	R¹	соон	СООН	:000	соон	соон	соон	СООН	СООН	СООН	000	СООН	СООН	COOH	СООН	СООН	СООН	COOH	COOF	C00)H	соон	СООН	СООН	C00H	СООН	COOH
60	Z.	1-385	I-386	1-387	1-388	1-389	I-390	1-391	1-392	1-393	1-394	1-395	I-396	7	1-398	I-399	1700	401	1–402	1-40.	1-404	1-405	I-406	1-407	1-408	1409

Ŋ.	R	R4, R5	0	R6	102	<b>D</b> 3	7	[>	;	
1450	COOH	Phenyl	- CH3-CH3- CM3-	2 4 Mathylandiowimhanil	1 5	77	7	<  :	_	≥
	noco	ni.	7:10 7:10 7:10	24 Archiyasınındaybileliyi	53	Me	CH	z	z	_ o
	COOL	rnenyi	- CH2-CH2- CH2-	3,4-Methylendioxyphenyl	OMe	Me	СН	z	z	0
1417	COOH	4-Et-Phenyi	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	H	Z	To
1413	C00H	Phenyl	- Ch2-CH2-	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	СН	Z	2	
1-414	COOH	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,4-Di-OMe-Phenyl	) We	1	CH2-CH2-CH2-C	$\frac{1}{2}$	. z	
1415	СООН	4-Me-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-Me-Phenyl	Me	Me	A ZVO Z	z	: 2	
1416	СООН	4-Me-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-Me-Phenyl	ğ	Me	Z	7 2	2 2	
1417	СООН	4-Et-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,4-Di-OMe-Phenyl	SMe	Me	E CH	; z	2	
1418	сооме	4-Et-Phenyl	-CH2-CH2-	3,4-Di-OMo-Phenyl	ğ	Me	CH	2	2	
1419	СООН	4-CF3-Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	Z	2	
1-420	СООН	4-CF3-Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Me-Phenyl	₩ We	Me	2	2	2	,
1–421	СООН	4-Et-Phenyl	- CH2-CH2-	3,4-Di-OMe-Phenyl	ğ	Me	2	. z	2	
1-422	C00H	4-Et-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	E	. Z	,
I-423	COOH	4-Cr-Fhenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Me	Me	H	2	;   z	
1-42,	СООН	4-CI-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Me	Me	Z	Z	: 2	
1757 1757	СООН	4-Et-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe		O. CH=CH-C	Z	z	
1-426	COOH	Pheny!	- CH2-CH2- Ch2-	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	EH.	Z	Z	To
I-427	COOH	1000	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-SMo-Phenyl	OMe	O-CH;	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	z	Z	0
1-428	LOOH HOO	rienyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	z	z	0
1-429	C00H	Pirenyl	- CH2-CH2-	4-Mo-Phenyl	₩e	Me	Z	Z	z	0
1430	СООН	4-Et-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3-OMe-Phenyl	OMe	CF <sub>3</sub>	8	z	z	0
1-43	C00H	4-Mo-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	픙	z	z	6
I-432	E003	4-Mo-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-SMe-Phenyl	OMe	0-CH,	0-CH2-CH2-C	z	z	T0
1433	COOH	4-Et-Phenyl	- CH(3-OMe-Phenyl)-CH2-	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	Z	z	10
1-434	COOH	4-CI-Phenyl	I- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Naphth-2-yl	Me	Me	CH	z	z	0
										]

	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	S	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0
	Г			T				E													Τ	T	Г	<b>†</b>		
5	Y	Z	Z	Z	Z	Z	Z	0	Z	Г	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	E	Z	Z	Z	Z
	ř	P	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	z	Z	Z	Z	Z	Z	F	Z	H	Z	Z	Z	Z
10	Z	CH2-C	CH	z	Z	CH	CH2-CH2-C	СН	CH	z	CH2-C	CH	z	CH	CH2-C	CH	CH	Z	CH	Z	E	CH	Z	CH2-C	CH	СН
15		O-CH2-CH2-C					CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub>				O-CH2-CH2-C				O-CH2-CH2-C									O-CH2-CH2-C		
•	R3		₩	ĕ	ğ	Me		Me	Me	Σe		₩	Æ	Σ		Me	Me	₩	Σe	Me	ž	Me	ĕ		Me	Me
20	R2	OMe	OMe	₹	Me	Ethyl	OMe	Me	Me	Me	OMe	₩	ğ	Ethyl	OMe	OMe	Me	Me	Ethyl	₩	š	Ethyl	و: ن ن ن	OMe	CF3	OMe
25												<b>1</b> ,	-75	17.												
30		4-SMe-Phenyl	4-Me-Phenyl	Naphth-2-yl	3-OMe-Phenyl	4-OEt-Phenyl	4-OEt-Phenyl	3-OMo-Phenyl	4-SMe-Phenyl	4-SMe-Phenyl	3-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3-OMe-Phenyi	4-SMe-Phenyl	2-OMe-Phenyl	4-SMe-Phenyl	4-SMe-Phenyl	2-OMe-Phe	4-SMe-Phenyl	4-SMe-Phenyl	4-Me-Phenyl	4-SMe-Phenyi	4-SMe-Phenyl	-SMe-Phenyl
<b>3</b> 5	Ré	4-SIA	4. M. 4.	Naph	70	4	4-OF	ğ	4-SIA	4-SIV	3 0	3,4-I	3,4-[	3,4√	3-ON	4-SIV	2-0N	4-SIV	4-SIV	2-ON	4-SIN	4-SIV	4-Me	4-SIN	4-SIV	AS
40					JH2-				· CH <sub>2</sub> -	. СН <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> -			$CH_{2^{\circ}}$	. CH2-										· CH <sub>2</sub> -	.CF.
45	Ċ	CH2-CH2-	. 12-CH2-	- CH2-CF	- CH(C	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	- C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH2-C'T - CH2-	- CH2-L-2	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	-CH, CHy-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> -	- CH2-C	- CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub>	- CH2-CH2- CF-
50	R4, R5	4-CF <sub>3</sub> -Phenyl	4-CF <sub>3</sub> -Phenyl	ClPhenyl	4-Et-Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-Et-Phenyl	Pheny:	Phe.	4-Et-Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-Me-Phenyl	4-Me-Phenyl	4-Et-Phenyl	4-CI-Phenyl	4-CF <sub>3</sub> -Phenyl	4-CF <sub>3</sub> -Pheny	4-Cl-Phenyl	4-Et-Phenyl	4-Et-Phenyl	4-Et-Phenyl	4-CI-Phenyl	Phenyl	Phenyl
55					4		-	4			4	-	-	7	4	4	7	4	4			4	4	4		귀
60	RI	H00.	COOM	С00Н	H000	C00H	С00Н	H000H	COOH	H000	К00Э	Н000	Н000	C00H	С00Н	COOH	С00Н	С00Н	C00H	C00H	COOBZ	Н000	C00H	C002	C00H	1000H
00	Ŋ.	1-435	1-436	1437	1438	ا	1450	1-441	1-442	1443	44 44 44	₹ €	1-446	1-447	1448	1449		F	1-452	1-453	1-154	1-455	1-456	1457	1458	1459

32

N.	R	R4, R5	0	R6	R2	R3	7	×	  >	A
I-460	соон	4-CI-Phenyl	- 1. H2.	4-OEt-3-OMe-Phenyl	ОМе	Me	CH	z	z	0
1-461	COOH	4-CF3-Phenyl	- CH2-CH2-	4-OMe-Phenyl	₩	Me	Z	H	z	0
1-462	СООН	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Me-Phenyl	CF3	Me	CH	z	z	0
1-463	1000	4-Me-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	3,4-Di-OMo-Phenyl	OMe	Me	H)	z	z	0
I-464	НООЭ	4-Mie-Pheny!	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	z	Z	0
1-465	COH	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	СН	Z	z	0
17466	HOOS	4-CF3-Phenyl	, - C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	z	z	0
I-467	СООН	4-CF3-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-SMo-Phenyl	OMe	Me	СН	z	z	0
1-468	СООН	4-CF3-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-SMo-Phenyl	Me	Me	СН	z	z	0
69+	СООН	4-CF3-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,4-Di-OMo-Phenyl	Ethyl	Me	СН	СН	Z	0
1470	COOH	CI-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-CI-Phenyl	OMe	0-CH <sub>2</sub>	0-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	z	z	0
1471	H	4-Cl-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Naphth-2-yi	OMe	Me	CH	z	Z	0
1472	:000	4-CF3-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH <sub>2</sub>	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	z	z	S
1-473	СООН	Phenyí	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OEt-Phenyl	Me	Me	СН	z	z	0
-174	C00H	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	3,4-Di-OMo-Phenyl	Ethyl	Me	СН	z	z	0
1-475	Н000	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	3,4-Di-OMo-Phenyl	OMe	0-CH <sub>2</sub>	O- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	z	z	0
1-476	С00Н	Phenyl	- CH2-CH2-	4-OEt-Phenyl	Me	Me	Z	z	z	0
1-47.	С00Н	4-CF3-Phenyl	- СН2-СН2-	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	Z	z	z	0
1-478	С00Н	4-CF3-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2-Me-3-OMe-Phenyl	OMe	0-CH <sub>2</sub>	0-CH2-CH2-C	z	z	0
1-479	ноог	4-Mo-Phenyl	H <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	z	z	0
I-480	COOH	4-Me-Phenyi	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-OMo-Phenyl	OMe	0.CH <sub>2</sub>	0-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	z	z	0
1481	C00H	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	OMe	CH	z	z	0
1482	H000	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,4-Di-OMo-Phenyl	OMe	Me	СН	z	z	0
1-483	КООН	4-CF <sub>3</sub> -Phenyl	- CH2-CH2-	3-OMo-Phenyl	Ethyl	Me	CH	z	z	0

5

	Г	-	Τ-	Υ-	1	1	т-	_	<del></del>	T	_	T-	_	т-	т-	T-	_	_	т-	т-	1	т-	T	τ-	r	τ
	≥	0	0	0	9	0	S	0	0	0	0	0	0	0	S	0	0	0	0	0	S	0	0	0	0	0
5	<u>&gt;</u>	z	z	z	z	z	z	z	z	Z	Z	Z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z
	×	Z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	HO	z	z	z	z	z	يخ
10	2	CH <sub>2</sub> -C	CH	CH <sub>2</sub> -C	CH	CH	CH	CH	Z	СН	Z	GH	CH <sub>2</sub> -C	CH	CH.	CH2- CH2-CH2-C	CH	СН	CH <sub>2</sub> -C	Z	CH	Z	EH.	CH	CH	СН
15	R3	0- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	Me	O- CH2-CH2-C	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	0-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	Me	Me	CH <sub>2</sub> -CH	Me	Me	O- CH2-CH2-C	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
20		<del> </del>	╁	l e		_				_		_	g g	1		/le	_		Je		_		_			
	EZ	OMe	o Me	OMe	OMe	OMe	ž	₹	₩	OMe	Me	Ethyl	OMe	OMe	₩	OMe	OMe	Me	OMe	Me	Ethyl	₩	Ethyl	$CF_3$	OMe	OMe
25			henyl					henyl	henyi							oxyphenyl			oxyphenyl	henyl	henyl			heny1	nenyl	
30		3-OMo-Phenyl	3-Me-4-SMe-Phenyl	3-OMe-Phenyl	2-OMe-Phenyl	Cyclohexyl	4-Me-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	Cyclohexyl	4-SMe-Phenyl	4-SMe-Pherr.	4-Me-Ph	4-OMe-Phenyl	4-OMe-Phenyl	3,4-Methylendioxyphenyl	nyl	nyi	3,4-Methylendioxyphenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	4-Cl-Phenyl	4-CI-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	Cyclopentyl
35	R6	<u> </u>	(J.)	<u> </u>	2-C	Cyc	4-A	3,4	3,4	ζζ	45	4-8	4.4	4	4	3,4	Phenyl	Phenyi	3,4	3,4	3,4	4 C	3	3,4	3,4	Cy Sy
<b>4</b> 0 <b>4</b> 5		- СН2-СН2-	- CH <sub>2</sub>	- СН2-СН2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH2-CH2-	.H <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - f <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	A	C.7 CH2-	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- Cz-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	. CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	.2-CH2-	2	.H2- CH2-	- Crg. JH2-			
	0	÷	-	٦	긔	-	<u> </u>	?	7	ᅴ		-	-	$\stackrel{\circ}{\dashv}$	$\frac{\circ}{\cdot}$				-	9	9	0		?	0	-
50	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	4-CF3-Phenyl	4-CF3-Phenyi	4-Cl-Phenyl	4-Cl-Phenyl	4-CF <sub>3</sub> -Phenyl	4-CF <sub>3</sub> -Phenyl	Phenyi	Phenyl	4-Me-Phenyl	4-Cl-Phenyl	4-Cl-Phenyl	4-CF <sub>3</sub> -Phenyl	4-Me-Phenyl	4-Mo-Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	-Me-Phenyl	4-Me-Phenyl	4-Ci-Phenyl	4-CI-Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-Mic- Jenyi
55	R	СООН	СООН	С00Н	С00Н	СООН	H. CO	COOH	H000	H000	С00Н	500	Ct. J.H	С00Н	,(00)	C001.	С00Н		COOH	C00H	C00H	Н000	СООН	COOH	С00Н	СООН
60	Ŋ.	1484	1-485	1486	1-487	1-488	1-489	1730	1-491	1-492	1.493	1.03	1495	1496	1-497	1-498	1499	1-500	I-501	1-502	.j.c-1	1-504	1-505	506	- 1	1-508

1-509 COOH 1-510 COOH 1-511 COOH	COOH	, , ,	_	11	4	24		×	×	
	֚֡֝֜֝֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֜֓֓֓֓֓֓	Pheny	CH, CH.	d Out phonel	100		1 10	<u> </u>		≥ .
		4.101134	- 2112-2112-	4-OEIruenyi	CF3	Mc	CH	Z.	z	0
	H	Pheny i	J-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OEt-Phenyl	OMe	Me	СН	Z	z	0
	HO	4-CF <sub>3</sub> -Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Me-Phenyl	Me	Me	Z	z	z	0
	СООН	4-CF3-Phenyl	- CH2-C: CH2-	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	E	z	z	10
	НООЭ	4-Mo-Phenyi	- OH2-CH2-	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	z	z	S
i-514 CO	НСОЭ	4-Me-Phenyl	- CH2-CH2-	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	Z	z	z	0
	HOOO	4-Mc-Phenyl	- CH2-CH2-	4-Mo-Pheny!	OMe	0. CH <sub>2</sub>	O. CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	z	z	0
I-516 CO	COOH	-thenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	Phenyl	CF <sub>3</sub>	Mc	CH	z	z	0
I-517 CO	СООН	Phenyl	i - CH2-CH2-	4-OMe-Phenyl	OMe	0-CH2	0- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	z	z	0
	COOH	Phenyi	- CH2-CH2-	3,4-Di-OMe-Phenyl	CF <sub>3</sub>	Me	СН	z	z	0
	СООН	4-Me-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	H	z	10
	COOH	4-CI-Phenyl	- CH2-CH2-	3-OMe-Phenyl	Me	Me	Z	z	z	0
I-521 CO	СООН	4-CI-Phenyl	-CH2-CH2-	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	СН	Z	z	
	СООН	Phenyi	- CH2-CH2- CH2-	4-OMe-Phenyl	OMe		CH2- CH2-CH2-C	Z	z	0
	COOH	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-OMo-Phenyl	OMe	O-CH2	0- СН2-СН2-С	z	z	0
一	СООМе	Me-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Me-Phenyl	OMe	0-CH2	O-CH2-CH2-C	z	z	0
	СООМе	enyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	Phenyl	CF3	Me	СН	z	z	0
$\Box$	COOH	Pnenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	Phenyl	OMe	Me	CH	Z	z	S
$\neg$	COOH	4-CF3-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - C	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	Æ	z	z	0
	СООН	4-CF3-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-SMe-Phenyl	OMe	O.CH.	0-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	Z	z	0
	СООН	4-CI-Phenyl	-CH2-CH2-	4-SMo-Phenyl	OMe	Me	CH	Z	Z	0
	COO.1	4-Cl-Phenyi	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	Z	Z	C
1-531 CO	СООН	4-Mo-Phonyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Me-Phenyi	ļ .	Me	z	Z	Z	0
F-532 CO	СООН	4-Mo-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	Z	z	0

5

	≽	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	<b>×</b>	z	z	z	CH	z	z	2	Z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z
	×	z	z	z	z	z	z	z	Z	z	Z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	H	z	z	z	z
10	2	CH	Z	СН	Z	CH	z	СН	СН	СН	-CH2-C	-CH <sub>2</sub> -C	CH	CH2- CH2-CH2-C	-CH <sub>2</sub> -C	CH	CH	CH	CH	CH	CH2- CH2-CH2-C	CH	CH	CH	CH	СН
15	R3	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	0- CH2-CH2-C	0-CH2-CH2-C	Me	CH <sub>2</sub> -CH	0-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	Me	Me	Me	Me	Me	CH <sub>2</sub> -CH	Me	Me	Me	Me	Ме
20	R2	Me	Me	Ethyl	Me	Ethyl	Me	Ethyl	OMe	Me	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	Me	CF3	OMe	Ethyl	OMe	₩ We	OMe	Me	OMe	Me
<b>2</b> 5									Ü										)				Ŭ			
30	9	4-F-Phenyl	3,4-Methylendioxyphenyl	3,4-Methylendioxyphenyl	Phenyl	Phenyl	4-OMe-Phenyl	4-OMe-Phenyl	4-Cl-Phenyl	4-Cl-Phenyl	Phenyl	3-OMo-Phenyl	4-SN°~-Phenyl	Napin:b-2-yl	Naphth-2-yl	4-Me-Phenyl	4-Mo-Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-OMo-Phenyl	4-OMe-Phenyl	Phenyl	4-OMe-Phenyl	4-OMe-Phenyl	3-OMo-Phenyl	3-OMe-Phenyl
<b>3</b> 5	R6	4	3,	3,	P	돲	4	4	4	4	균	3	4	Ž	Ž	4	4	PF	줎	4	4	Ph	4	4	Ψ	က်
<b>4</b> 0 <b>4</b> 5	0	- CH2-CH2- CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> 3 <sub>2</sub> -	-CH2-CHCH2-	- CH2-C1.	- CH2-CH2- CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub>	- CH2-CH2- CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	- CH2-CH2- CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH2-CH2-	- CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH(Phet: CH2- CH2-	-CH(Phenyl)·C'42-CH2-	- CH2-CH4-	- CH <sub>2</sub> -Ch <sub>2</sub>	- CH(Phenyl)-CH2- CH2-	- CH2-CH2- CH2-	CH2-CH2-CH2-	CH2-CH2-	- CH2-CH2-
50	R4, R5	Phenyl	rhenyl	Phenyl	Phenyl	4-Br-Phenyl	Phenyl	Phenyi	4-Cl-Phenyl	4-CI-Phenyl	4-F-Phenyl	4-CF <sub>3</sub> -Phenyl	4-CF3-Phenyl	Phenyi	Pheny!	4-Me-Phenyl	4-Me-Phenyl	Phenyl	4-F-Ph	Phenyi	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-CI-Ph	4-Cl-Phenyl
55	R	носэ	•	HOU	СООН	С00Н	COOH	К00Э	СООН	C00H	СООН	Н000	СООН	СООН	СООН	COOH	СООН	СООМе	H000	COOH	СООН	COOH	СООН	C00H	HO00	СООН
60	Ŋ.	; ; <del>-</del> 1	1-534	I-535	I-536	1-537	I-538	1–539	1-540	1-541	1-542	I-543	I-544	I545	1–546	I-547	I-548	1-549	1-550	1-551	1-552	1-553	11-554	1-555	1-556	1-557

	<u> </u>		Τ,	5 (			0					To			To			6	0	To	0	T <sub>0</sub>		10	Ţ
	1	1	1	1	1		十	1	1	1	T	T	T	T	1,	T	T	T	T		T		T		Ť
	7 2	2 2		7	<u> </u>	Z	Z	2   2	<u> </u>		Z	2	Z	12	10	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z		Z	+
P	42	2 2	=   =	<u> </u>	<u>z  </u> ;	z	<u>z                                     </u>	2 2	2	2	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	z	Z	Z	Z	Z	ŀ
7	1 Z	O CH. CH.	2-CH2-C	117	2. 0	E CH	E S	O-CH2-CH2-C	O-CH2-CH2-C	CH	E	HO	0-СНСН-С	E	EH	Z	CH	CH	CH	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	CH	E	Z	Z	
p3	Ma		M <sub>s</sub>	OF N	YAZ	Me	ivie	5		Me	Me	Me	O CH	Me	Me	Me	Me	Me	Me	O-CH	Me	Me	Me	Me	
P2	S S	O We	Fthyl	Erhall	i E	£ 13	i cuiyi	Fehvl	O O Me	OMe	OMe	₩	OMe	CF.	ž	Ethyl	Ethyl	OMe	Ethyl	OMe	Ethyl	Me	Me	Me	
R6	Phenyl	3,4-Di-OMo-Phenvl	3-OMe-Phenvi	Phenyl	4 OMe Phon.	4 CMe Dhanul	4 SMe-Phenyl	3.4.5-Tri-OMe-Phenyl	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	4-OMe-Phery	3,4-Methylendioxyphenyl	3,4-Methylene yphenyl	Phenyl	4-OMe-Phenyl	4-OMe-Phenyl	4-OMo-Phenyl	4-Et-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	4-Et-Phenyl	3-Cl-4-OMe-Phenyl	4-SMe-Phenyl	4-SMe-Phenyl	Naphth-2-yl	Monthsh 7
Ò	- CH(?henyl)-CH2- CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	· CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> · CH <sub>2</sub> ·	-CH(Phenyl)-CH CH3-	- CH3-CH3- CH3-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> -	- CH <sub>2</sub> -Ch <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	- CF2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH(Phenyl)-CH2- CH2-	- CH2-CH2- CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	-CH2-CF CH2-	- CH <sub>2</sub> -Ch <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>7</sub> -	- CH2-CH2- Ch;	-CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	- СН <sub>2</sub> -СН <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	ייייייין יייייין
R4, R5	Phenyl	4-CF3-Pheny	4-CF <sub>3</sub> -Phenyl	Phenyi	Phenyl	4-Mo-Phenyl	4-Me-Phenyl	4-Cl-Phenyl	4-CI-Phenyl	Pheny!	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-Cl-Phenyl	4-CF <sub>3</sub> -Phenyl	4-CF <sub>3</sub> -Phenyl	4-CI-Phenyl	Phenyl	4-Me-Phenyl	4-Mo-Phenyl	Phenyl	Pheny
RI	ноо∋	000Н	СООН	COOH	COOMe	COOH	H000	СООН	соон	НООЭ	COOH	C00H	C00H	СООН	COOH	COOH	COOH	СООН	СООН		СООН	НООЗ	H000	COOH	HC
Ŋŗ.	1-558	I-559	I-560	[- <u>3</u> 61	1-562	1-563	I-564	1-565	J-566	1-567	1-558	I-j09	1-570	I-571	1-572	1573	I-574	C/C-I	1-576	1-577	1-578	6/5-1	I-580	1-581	1582

5

		_	_	т-	т-	T	_	γ	т	T.		_	τ-	т-	1	т-	т	_	т-		<del>-</del>	1	<del></del>	т-	т-
	≥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	S	0	0	0	0	0	0	0	0	S.
5	≥	Z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	Z	z	z	z	Z	z	z	z	z		z	z	Z
	×	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	H	z	z	z	z	z	z	z	z
10	Z	CH2- CH2-CH2-C	O-CH2-CH2-C	E. E.	Z	EH	Z	CH	CH	0- СН2-СН2-С	0-CH2-CH2-C	0-CH2-CH2-C	CH	0-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	CH	СН	Z	CH	Z	CH	CH	CH	0-CH2-CH2-C	CH	0-СН-СН-С
15 .	R <sup>3</sup>	CH2-CF	O-CH <sub>2</sub>	Me	Me	Me	Me	Me	Me	O-CH <sub>2</sub>	O-CH <sub>2</sub>	0-CH <sub>2</sub>	Me	O-CH <sub>2</sub>	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	0-CH <sub>2</sub>	Me	0-CH
20	R2	OMe	OMe	æ	æ	Ethyl	<b>†</b>	CF3	Ethyl	OMe	OMe	OMe	OMe	o Me	OMe	ş	§ ₩	ş	Me	Ethyl	OMe	æ	OMe	CF3	OMe
25		J	ľ											Ĭ								4			
30	Ré	4-OMe-Phenyl	4-OMe-Phenyl	4-OMe-Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,5-Di-OMe-Phenyl	4-Me-Phenyl	4-OMe-Phenyl	3,5-Di-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3-OMe-Phenyl	4-SMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-iPr-Phenyl	3,4-Methylendioxyphenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl
35					CH2-	CH2-							CH2-												
40		- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	42- CH2-	12-	- CH(Phenyl)-CH2- CH2-	- CH(Phenyl)-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	12-	12- CH2-	12-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	.₂- CH₂-	12-	CH(OH)- CH <sub>2</sub> -	Í2-	12-	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	CH2-CH2- CH2-	ł2-	ł <u>1</u> -	ł <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	CH(Phenyl)-CH2-CH2-	CH(Phenyl)-CH2-CH2-	ł <sub>2</sub> -	-ZJ	CH2-CH2-CH2-
45	0	- CH <sub>2</sub> -Cl	- CH2-CH2- CH2-	- CH2-CH2-	- CH(Phe	-CH(Phe	- CH2-CH2-	- CH2-CH2- CH2	- CH2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -CI	- CH <sub>2</sub> -L2- CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	ਂ)HO-	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> -	- Ch2-CH2-	- CH <sub>2</sub> -C	- CH2-CI	- CH2-CH2-	· CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	-CH(Phe	-CH(Phe	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	- CFE-CH2	-CH2-CF
50	R4, R5	4-F-Phenyl	-F-Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyi	Phenyl	4-F-Phenyl	4-Cl-Phenyl	4-Et-Phenyl	4 CF <sub>3</sub> Phenyl	4-Cl-Pheny!	: tenyl	4-Me-Phenyl	4-Me-Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-Cl-Phenyl	4-Cl-Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	P(yl	Pnenyl
55			Ì															1							=
60	띪	C00H	C00H	C00H	C00H	C00H	C00H	C00H	C00H	COOH	С00Н	СООН	C00H	C00H	H000	C00H	H000	(20C)	C00H	COOEt	C00H	C00H	C00H	НСОО	С00Н
-	Z.	1-583	I-584	I-585	I-586	1-587	1-588	<u>.</u> 5.	ĭi	1	1-592	I-593	1-594	1-595	I-596	1-597	I-598	1-599	009	109-1	1-602	1-603	1-604	1-605	909-1

Fig. 19	z Z	RI	R4 R5	0	186	P2	D3	2	2		
COOH         4-EP-PlenyI         CH2-CH2-CH2-CH2-THEY         4-Mo-PlenyI         OMe         No.	1-607	COOH	4-Ft-Phenvi	- CH3. CH3.	A CMC Dhomail	3,100		7	<	- :	≥ (
COOH         4-E-Phenyl         CH2-CH2-CH2-         4-Me-Phenyl         OMe         Me         CH         N	,	2000	י בי איווטונאי	-717-717-	4-Sivio-Fileliyi	OMe	O-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -C	z	z	0
COOM         4 - Bit-Phenyl         - CH2-CH2         4 - SMo-Phenyl         ONG         Me         CH         N	1-608	COOH	4-Et-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-Mo-Phenyl	OMe	Me	СН	z	z	0
COOH         4-Cl-Phtenyl         -CH2-CHenyl         -CH2-CHenyl         -CH2-CHenyl         -CH2-CHenyl         -CH2-CHENYl         -CH2-CHENYl         -CH2-CH2-CH2-         3-OMe-Phenyl         EHyl         Me         CH         N<	1-609	Н000	4-Br-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	z	z	0
COOH         4-Me-Phenyl         -CHg-CHg-         3-OMe-Phenyl         Me         Me         N         N         N           COOH         4-Me-Phenyl         -CHg-CHg-         3-OMe-Phenyl         Me         Me         N         N         N           COOH         4-CF-Phenyl         -CHg-CHg-         4-E-Phenyl         Me         N <td>019-1</td> <td>СООН</td> <td>4-CI-Phenyl</td> <td>- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-</td> <td>4-Et-Phenyl</td> <td>Me</td> <td>Me</td> <td>Æ</td> <td>z</td> <td>z</td> <td>0</td>	019-1	СООН	4-CI-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Et-Phenyl	Me	Me	Æ	z	z	0
COOH         4-Me-Phenyl         -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -         3-OMe-Phenyl         Ehryl         Me         Me         N         N         N           COOH         4-Cl-Phenyl         -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -         4-El-Phenyl         Me         Me         N	191	СООН	4-Mc-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	Z	Z	Z	0
COOH         4-Cl-Phenyl         -CH2-CH2-         4-El-Phenyl         Me         Me         N         N         N           COOH         Phenyl         -CH2-CH2-         4-SMe-Phenyl         Ehhyl         Me         CH         N         N           COOH         Phenyl         -CH2-CH2-         Naphth-2-yl         Me         CH         N         N           COOH         Phenyl         -CH2-CH2-         Henyl         -CH2-CH2-         Phenyl         CH         N         N         N           COOH         Phenyl         -CH2-CH2-         Phenyl         -CH2-CH2-         Phenyl         CH2-CH2-         N         N         N           COOH         Phenyl         -CH2-CH2-         Phenyl         CH2-CH2-         Phenyl         CH2-CH2-         N         N         N           COOH         Phenyl         -CH2-CH2-         Phenyl         Phenyl         CH2-CH2-         Phenyl         N         N         N         N           COOH         Phenyl         -CH2-CH2-         Phenyl-Phenyl         CH2-Phenyl         CH2-CH2-         Phenyl-Phenyl         CH         N         N         N           COOH         Phenyl         -CH2-CH2-         Phenyl-Pheny	1-612	СООН	4-Mo-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	Æ	z	z	0
COOH         Phenyl         - CH2-CH2- CH2-         4-SMe-Phenyl         Ethyl         Me         CH         N           COOH         Phenyl         - CH2-CH2-         Naphth-2-yl         OMe         Me         CH         N         N           COOH         Phenyl         - CH2-CH2-         Naphth-2-yl         Me         CH         N         N           COOH         Phenyl         - CH(OH)-CH2-         4-SMe-Phenyl         OMe         O-CH2-CH2-CH2-         N         N           COOH         Phenyl         - CH(Phenyl)-CH2-         Phenyl         CH         CH2-CH2-CH2-         N         N         N         N           COOH         Phenyl         - CH(Phenyl)-CH2-         Phenyl         CH2-CH2-         Phenyl         Me         CH         N         N         N           COOH         Phenyl         - CH2-CH3-         4-OMe-Phenyl         Me         CH         N	1-613	СООН	4-CI-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Et-Phenyl	Me	Me	Z	z	Z	10
COOH         Phenyl         CH2-CH2-         Naphth-2-yI         Me         Me         CH         N         N           COOH         Phenyl         -CH2-CH2-         Naphth-2-yI         Me         Me         CH         N         N         N           COOH         Phenyl         -CH(OH)-CH(OH)-CH2-         4-SMe-Phenyl         OMe         O-CH2-CH2-C         N         N         N           COOH         Phenyl         -CH(OH)-CH2-         Phenyl         CH2-CH2-CH2-         Phenyl         OC         CH2-CH2-CH2-         N         N         N           COOH         Phenyl         -CH(Phenyl)-CH2-         Phenyl         CH2-CH2-CH2-         Phenyl         OC         CH2-CH2-CH2-         N         N           COOH         Phenyl         -CH2-CH2-CH2-         4-Mo-Phenyl         Me         Me         CH         N         N         N           COOH         Phenyl         -CH2-CH2-CH2-         4-Mo-Phenyl         Me         Me         CH         N         N         N         N           COOH         Phenyl         -CH2-CH2-CH2-         4-Mo-Phenyl         Me         Me         CH         N         N         N         N           COOH	1-614	СООН	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	Z	НЭ	z	0
COOH         Phenyl         -CH2-CH2-         Naphth-2-yl         Me         Me         CH         N         N         N           COOH         Phenyl         -CH(OH)-CH(OH)-CH2-         4-SMe-Phenyl         OMe         O-CH2-CH2-C         N         N         N           COOH         Phenyl         -CH(OH)-CH2-CH2-         Phenyl         OMe         O-CH2-CH2-CH2-         N         N         N         N           COOH         Phenyl         -CH(Phenyl)-CH2-CH2-         Phenyl         CH2-CH2-CH2-         CH2-CH2-CH2-         N <td>1-615</td> <td>НООЭ</td> <td>Phenyl</td> <td>- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-</td> <td>Naphth-2-yl</td> <td>OMe</td> <td>Me</td> <td>H</td> <td>z</td> <td>Z</td> <td>0</td>	1-615	НООЭ	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Naphth-2-yl	OMe	Me	H	z	Z	0
COOH         Phenyl         -CH(OH)-CH2P-CH2-         4-SMe-Phenyl         OMe         O-CH2-CH2-CH2-         N         N           COOH         Phenyl         -CH(Phenyl)-CH2- CH2-         Phenyl         CCA2-CH2-C         N         N         N           COOH         Phenyl         -CH2-CH2- CH2-         Phenyl         CCA2-CH2-C         N         N         N         N           COOH         Phenyl         -CH2-CH2- CH2-         Phenyl         CH2-CH2- CH2-         Phenyl         CH2-CH2- CH2-         N         N         CH           COOH         Phenyl         -CH2-CH2- CH2-         4-OMe-Phenyl         OMe         OMe         CH         N         N         N           COOH         Phenyl         -CH2-CH2- CH2-         4-OMe-Phenyl         CH2         CH         N         N         N           COOH         Phenyl         -CH2-CH2- CH2-         4-Me-Phenyl         CH2- CH2-         N         N         N         N           COOH         4-Me-Phenyl         -CH2- CH2- CH2-         3-Di-OMe-Phenyl         Me         CH         N         N         N         N           COOH         4-Me-Phenyl         -CH2- CH2- CH2-         3-Di-OMe-Phenyl         Me         CH	979	СООН	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Naphth-2-yl	Me	Me	æ	z	z	0
COOH         Phenyl         CHQPhenyl-CH₂- CH₂-         Phenyl         O-CH₂-CH₂-CH₂-         Phenyl         O-CH₂-CH₂-CH₂-         Phenyl         O-CH₂-CH₂-CH₂-         Phenyl         CCD         Phenyl         CHQ-Phenyl-CH₂-CH₂-         Phenyl         CCB         CH         N <td>1-617</td> <td>СООН</td> <td>Phenyl</td> <td>- СН(ОН)-СН(ОН)- СН<sub>2</sub>-</td> <td>4-SMe-Phenyl</td> <td>OMe</td> <td>0- CH<sub>2</sub></td> <td>-CH2-C</td> <td>z</td> <td>z</td> <td>0</td>	1-617	СООН	Phenyl	- СН(ОН)-СН(ОН)- СН <sub>2</sub> -	4-SMe-Phenyl	OMe	0- CH <sub>2</sub>	-CH2-C	z	z	0
COOH         Phenyl         - CH(Phenyl)-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -         Phenyl         - CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -         Phenyl         CFH <sub>2</sub> Me-Phenyl         Me         Me         Me         N         N         N           COOH         Phenyl         - CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -         4-Me-Phenyl         0Me         Me         CH         N         N         N           COOH         Phenyl         - CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -         4-OMe-Phenyl         Me         CH         N         N         N           CC JH         Phenyl         - CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -         4-OMe-Phenyl         Me         CH         N         N         N           CC JH         Phenyl         - CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -         4-Me-Phenyl         GH         Me         CH         N         N         N           COOH         4-E-Phenyl         - CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -         4-Me-Phenyl         Me         Me         CH         N         N         N           COOH         4-CL- frenyl         - CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -         3-J-D-OMe-Phenyl         Me         CH         N         N         N           COOH         4-CL- frenyl         - CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -         3-J-D-OMe-Phenyl         Me         Me         CH         N         N         N <t< td=""><td>618</td><td>СООН</td><td>Phenyl</td><td>CH2-CH2- CH2-</td><td>Phenyl</td><td>OMe</td><td>0- CH<sub>2</sub></td><td>-CH2-C</td><td>z</td><td>z</td><td>0</td></t<>	618	СООН	Phenyl	CH2-CH2- CH2-	Phenyl	OMe	0- CH <sub>2</sub>	-CH2-C	z	z	0
COOH         Phenyl         - CH₂-CH₂-CH₂-         4-Me-Phenyl         Me         Me         Me         N         N         CH           COOH         Phenyl         - CH₂-CH₂-         4-OMe-Phenyl         OMe         CH         N <td< td=""><td>1-619</td><td>КООН</td><td>Phenyl</td><td>- CH(Phenyl)-CH2- CH2-</td><td>Phenyl</td><td>GF<sub>3</sub></td><td>1</td><td>CH</td><td>Z</td><td>z</td><td>0</td></td<>	1-619	КООН	Phenyl	- CH(Phenyl)-CH2- CH2-	Phenyl	GF <sub>3</sub>	1	CH	Z	z	0
COOH         Phenyl         - CH2-CH2-         4-OMe-Phenyl         OMe         OMe         CH         N	1-620	C00H	Phenyi	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-Mo-Phenyl	Me	Me	Z	z	픙	0
COOH         Phenyl         - CH2-CH2-         4-OMe-Phenyl         OMe         Me         CH         N         N           CC_JH         4-Et-Phenyl         - CH2-CH2-         4-SMe-Phenyl         Me         CH         N         N         N           COOH         4-Et-Phenyl         - CH2-CH2-         4-Me-Phenyl         CH         N         N         N           COOH         Phenyl         - CH2-CH2-         4-Me-Phenyl         CH2-CH2-         3-Di-OMe-Phenyl         Me         CH         N         N           COOH         4-CL-Stenyl         - CH2-CH2-         3-OMe-Phenyl         Me         Me         CH         N         N           CO : M         4-Me-Phenyl         - CH2-CH2-         3-OMe-Phenyl         Me         Me         CH         N         N         N           CO : M         4-Me-Phenyl         - CH2-CH2-         3-OMe-Phenyl         Me         Me         CH         N         N         N           CO : M         4-Me-Phenyl         - CH2-CH2-         4-Me-Phenyl         CH2-CH2-         Me         Me         N         N         N           CO : M         4-Me-Phenyl         - CH2-CH2-         4-Me-Phenyl         Me         Me	1-621	COOH	Phenyl	- CH2-CH2-	4-OMe-Phenyl	OMe	OMe	85	z	z	6
CC_H         4-Et-Phenyl         CH2-CH2-CH2-         4-SMe-Phenyl         Me         Me         CH         N         N           COOH         4-Et-Phenyl         - CH2-CH2-CH2-         4-SMe-Phenyl         CH3         Me         CH         N         N         N           COOH         4-CL-Tenyl         - CH2-CH2-         4-Me-Phenyl         3,5-Di-OMe-Phenyl         Me         CH         N         N         N           COOH         4-CL-Tenyl         - CH2-CH2-         3-OMe-Phenyl         Me         CH         CH         N         N         N           COOH         4-CL-Thenyl         - CH2-CH2-         3-OMe-Phenyl         Me         Me         CH         N         N         N           COOH         4-CL-Phenyl         - CH2-CH2-         3-OMe-Phenyl         Me         Me         CH         N         N         N           COOH         4-CL-Phenyl         - CH2-CH2-         3-OMe-Phenyl         Me         Me         Me         N         N         N           COOH         Phenyl         - CH2-CH2-         4-Me-Phenyl         CH4-Me-Phenyl         Me         Me         N         N         N           COOH         Phenyl         - CH(OH)-CHQ	1-622	COOH	Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	H	z	z	0
COOH         4-Ef-Phenyl         - CH2-CH2- CH2-         4-SMe-Phenyl         Ethyl         Me         CH         N         N           COOH         Phenyl         - CH2-CH2- CH2-         4-Me-Phenyl         GF3         Me         CH         N         N         N           COOH         4-CH- Ae-Phenyl         - CH2-CH2-         3-Di-OMe-Phenyl         Me         Me         CH         N         N           COOH         4-Me-Phenyl         - CH2-CH2-         3-OMe-Phenyl         Me         Me         CH         N         N           COOH         Phenyl         - CH2-CH2-         4-Me-Phenyl         4-Me-Phenyl         Me         Me         Me         N         N           COOH         Phenyl         - CH2-CH2-         4-Me-Phenyl         4-Me-Phenyl         Me         Me         N         N         N           COOH         Phenyl         - CH(OH)-CH(OE)- CH2-         4-Me-Phenyl         Me         Me         Me         N         N         N	1-623	CC CH	4-Et-Phenyl	-CH2-CH2-CH2-	4-SMo-Phenyl	Me	Me	픙	Z	z	0
COOH         Phenyl         · CH2·CH2· CH2·         4-Me-Phenyl         CF3         Me         CH         N         N           COOH         4-CL-fanyl         · CH2·CH2·         3,5-Di-OMe-Phenyl         Me         CH         N         N         N           COOF         4-Me-Phenyl         · CH2·CH2·         3-OMe-Phenyl         Me         CH         N         N           COOF         4-Me-Phenyl         · CH2·CH2·         3,5-Di-OMe-Phenyl         Me         Me         N         N           COOH         Phenyl         · CH2·CH2·         4-Me-Phenyl         Me         Me         N         N         N           COOH         Phenyl         · CH(OH)·CH(OE)·· CH2·         4-Me-Phenyl         Me         Me         Me         N         N         N	1-624	СООН	4-Et-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-SMo-Phenyl	Ethyl	Me	CH	z	z	0
COOH         4-CL- frenyl         - CH2-CH2-         3,5-Di-OMe-Phenyl         Me         Me         CH         N         N           CO H         4-Me-Phenyl         - CH2-CH2-         3-OMe-Phenyl         Me         CH         N         N         N           CO H         4-Me-Phenyl         - CH2-CH2-         3,5-Di-OMe-Phenyl         Me         Me         N         N         N           CO H         Phenyl         - CH2-CH2-         4-Me-Phenyl         4-Me-Phenyl         Me         Me         N         N         N           CO H         Phenyl         - CH(OH)-CH(OE)- CH2-         4-Me-Phenyl         Me         Me         Me         Me         N         N         N	I-625	СООН	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-Me-Phenyl	CF3	Me	CH	z	Z	S
CC SEA         4-Me-Phenyl         - CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -         3-OMe-Phenyl         OMe         Me         CH         N         N           CO SEA         4-Me-Phenyl         - CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -         3,5-Di-OMe-Phenyl         Me         CH         N         N         N           COOH         Phenyl         - CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -         4-Me-Phenyl         OMe         Me         N         N         N           COOH         Phenyl         - CH(OH)-CH(OE)- CH <sub>2</sub> -         4-Me-Phenyl         Me         Me         CH         N         N         N	1-626	COOH	4-Clfrenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	뚱	Z	Z	0
COOR         4-Me-Phenyl         -C.H2-L2-         3-OMe-Phenyl         Me         Me         Me         N         N         N           COOR         4-CI-Phenyl         -CH2-CH2-         3.5-Di-OMe-Phenyl         Me         Me         N         N         N           COOH         Phenyl         -CH(OH)-CH(OE)-CH2-         4-Me-Phenyl         Me         Me         Me         N         N         N	1-627	E (C)	4-Me-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	GH	z	Z	0
COOh         4-CI-Phenyl         - CH2-CH2-         3,5-Di-OMe-Phenyl         Me         Me         N         N         N           COOH         Phenyl         - CH2-CH2-         4-Me-Phenyl         OMe         Me         N         N         N           COOH         Phenyl         - CH(OH)-CH(OF)- CH2-         4-Me-Phenyl         Me         Me         CH         N         N         N	1628	ار ارد	4-Me-Phenyl	-CH2-	3-OMe-Phenyl	Me	Me	뜻	z	2	0
COOH         Phenyl         - CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Phenyl         4-Me-Phenyl         Me         Me         Me         N         N         N	1-629	1000 1000	4-Cl-Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	Z	z	z	0
COOH Phenyl - CH(OH)-CH(OF) - CH2- 4-Me-Phenyl Me Me CH N N	I-630	COOH	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-Mo-Phenyl	OMe	Me	Z	z	z	0
	[-63]	H000	Phenyl	-сн(он)-сн(ом; сн;	4-Me-Phenyl	Me	Me	СН	z	z	0

5

	-	-	-	_		<del></del>	<u> </u>		~	_	_	_		_	<del></del>											
	≥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	<u>&gt;</u>	z	z	z	Z	z	z	z	z	Z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z
	×	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	Z	z	z	z	z	z	z	z	z	Z	z	z	z	z
10		E	H <sub>2</sub> -C		H <sub>2</sub> -C		CH CH	CH	CH	ij	CH	H2-C	CH <sub>2</sub> -C	H2-C	H	H2-C	H	H2-C	H	GH	42-C	H	H	H		H
15	R <sup>3</sup>   Z		0-CH2-CH2-C	Me	0-CH2-CH2-C	Me	Me	Me	Me	Me	Me	0- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	CH2- CH2-CH2-C	O- CH2-CH2-C	Me CH	0-CH2-CH2-C	Me CH	0-CH2-CH2-C	Me	Me	0-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	Me CH	Me CH	Me CH	Me	Me CH
20		Ethyl	OMe	ž Š	OMe	Me	Ethyl	OMe	Ethyl	Ethyl	Ethyl	OMe	OMe	OMe	Ethyl	OMe	GF3.	OMe	OMe	OMe	OMe	Ethyl 1	OMe			Ethyl   1
25	R2	函	0	Σ		×	區		函	E	Et	0	0	Ō			Ö	ĬŌ.	lo	Ö	õ	H	Ö	CF3	l Me	Et
30	R6	4-Et-Phenyl	4-Et-Phenyl	4-Me-Phenyl	.,4-Di-OMe-Phenyl	Phenyl	Phenyl	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	4-Me-Phenyl	4-iPr-Phenyl	3-OMo-Phenyl	3-OMe-Phenyl	4-iPr-Phenyl	4-Me-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	4-Et-Phenyl	4-Me-Phenyl	4-Et-Phenyl	4-Et-Phenyl	4-CI-Phenyl	4-Me-Phenyl	4-Et-Phenyl	Naphth-2-yl	3,4-Di-Cl-Phenyl	4-CI-Phenyl
40				- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	and the second s		CH <sub>2</sub> -		CH <sub>2</sub> -	-CH2-CH2-		CH <sub>2</sub> -		CH <sub>2</sub> -			CH2-	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	1		CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> -	H2-CH2-	CH <sub>2</sub> -
<b>4</b> 5	<u>o</u>	Ċ	Ċ	Ö	CH2	Ċ	Ċ	5	نځ	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	E	<del>.</del>	E C	<del>.</del> 5	₹	<del>E</del>	-C	-CH	- CH2	- CH	3	픙	<u>ن</u>	5
50	R4, R5	4-Cl-Phenyl	4-CI-Phenyl	4-F-Phenyl	4-Cl-Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-Cl-Phenyl	4-F-Phenyl	Phenyl	4-Et-Phenyl	4-Et-Phenyl	Pher y:	4-F-Phenyl	4-Me-Phenyl	4-Me-Phenyl	4-F-Phenyl	4-Cl-Phenyl	4-Cl-Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-CI-Phenyl	4-Cl-Phenyi	Phenyl	Phenyl	4-F-Phenyl
55	RI	СООН	СООН	НООЭ	СООН	COOH	СООН	СООН	COOH	СООН	СООН	H000	СООН	СООН	СООН	НООЭ	Н000	СООН	W. 7.4	сооме	СООН	COOH			Н000	COOH
60	Ŋ.	1-632	1-633	1-634	1-635	I-636	1-637	1-638	1-639	ار. ا <u>۲</u>	1-64]	1-642	1-643	0.44 4	1-645	1-046	1-647	1-648	1-649	1-650	1-651	1-652	1-653	I-654		1-656

Nr.	R.	R4, R5	Q	R6	R2	R3	7	×	>	
1-657	соон	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Phenyl	<u>e</u>	0-CH3	CH <sub>2</sub> -C	( z	1	
I-658	СООН	Phenyl	-CH2-CH2-	4-OMe-Phenyl	ř	Me	CH	z	z	
1-659	СООН	4-Et-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	0- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	CH <sub>2</sub> -C	z	z	
ĬĬ	H000	4-Et-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	3-OMo-Phenyl	OMe	Me	CH	z	z	10
1-60.	HOO	Pneuyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-CI-Phenyl	OMe	CH2-CH	CH2-CH2-CH2-C	z	z	S
1-662	H,000	4-Cl-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OEt-Phenyl	OMe	O-CH2-CH2-C	CH <sub>2</sub> -C	z	z	10
I-663	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH2-CH2-	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	H	z	z	0
I-664	HOCO	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	3-OMo-Phenyl	Ethyl	Me	Z	CH	z	0
1-665	HO00H	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	Z	z	Z	0
1–666	H000	4-Ci-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	z	Z	0
I-667	С00Н	4-CI-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-3:Phenyl	Me	Me	Z	z	z	0
I-668	С00Н	Phenyi	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	2,3-Di-OMe-Phenyl	OMe	0-CH <sub>2</sub> -	0-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	Z	z	0
I-669	СООН	4-Cl-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,4-Di-OMo-Phenyl	Me	Me	Z	z	Z	To
I-670	Н000	4-Cl-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	ES.	z	z	10
1-671	H000	3,4-Di-Cl-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-OMo-Phenyl	OMe	Me	Æ	Z	z	0
1-672	Н002	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-iPr-Phenyl	Me	Me	ਲ	Z	z	0
1-673	СООН	ı-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	3,4-Di-OMo-Phenyl	ΣĘ	Me	H)	z	z	0
I-674	Н000	4-£t-Phenyl	· CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> · CH <sub>2</sub> -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	H)	Z	z	0
-675	С00Н	Phenyl	· CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-iPr-Phenyl	Me	Me	Z	z	z	0
. 576	HOCOH	3,4CI-Phenyl	- CH2-CH2- CH2-	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	Z	z	0
F677	HOS.	3,4-Di-Cl-Phenyl	- CH2-CH2- CH2-	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH CH	z	>	0
1-678	СООН	4-CI-Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Me-Phenyl	Me	Me	Z	Z	Z	0
1-679	СООН	4-CI-Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	æ	z	z	0
089-1	COOH	4-C -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,4-Methylendioxyphenyl	Me	Me	CH	z	Z	0
189-1	КООН	4-C -;; ,/I	- CH2-CH2- CH2-	3,4-Methylendioxyphenyl	OMe	0- CH <sub>2</sub> -	0-CH2-CH2-C	z	Z	0
										]

	_	т-	<del></del>	1	T	7	т-	_	т-	7	<del></del>	т-	1		т	1		т -	т	<del></del>	γ	1		_	<b>~</b>	γ-
	≱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	S	0	0	0	0	S	0	0	0	0	0	0	0	0	0	S.
5	<u>≥</u>	Z	z	z	z	z	z	Z	z	z	z	Z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z
	×	z	z	z	z	픙	z	z	z	Z	z	z	z	z	z	z	Z	z	Z	Z	z	z	z	z	z	z
10	<b>Z</b>	-CH <sub>2</sub> -C	CH	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	CH	E	CH2-C	CH	Z	CH	Z	z	H)	E	CH	H)	CH2- CH2-CH2-C	CH	E	CH	CH <sub>2</sub> -C	H	CH	CH	СН	H
15	R <sup>3</sup>	0-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	Me	CH <sub>2</sub> - CH	Me	46	0-CH2-CH2-C	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	CH <sub>2</sub> - CH	Me	Me	Me	O-CH2-CH2-C	Me	Me	Me	Me	Me
20	R2	.)Me	Ethyl	OMe	NO	ş	OMe	OMe	æ	Ethyl	Me	Me	Ethyl	Ethyl	OMe	Ethyl	OMe	OMe	OMe	æ	OMe	Ethyl	Ğ ₩	GF3.	_	OMe
25	R		H			-	0		2	H	2	V	Œ	<u>ш</u>			0					Ξ		S	0	0
30	Ré	4-OMe-Phenyl	4-CI-Phenyl	4-CI-Phenyl	2-Cl-Phenyl	2-CI-Phenyl	4-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	Phenyl	Phenyl	2-Cl-Phenyl	4-OEt-Phenyl	4-OEt-Phenyl	4-iPr-Phenyl	3,4-Methylendioxyphenyl	2-CI-Phenyl	2-CPhenyl	3,5-Di-OMe-4-CI-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMo-Phenyl	3-OMe-Phenyl	4-OMe-Phenyl	3,5-Di-OMe-4-CI-Phenyl	4-rr-Phenyl	4-iPr-Phenyl	·vio-Phenyi
40		CH2-			I)- CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -		- CH <sub>2</sub> -			CH₂-		- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -					- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -			СН2-СН2- СН2-	CH2-C! CH2-	CH2-	· CH2-CH3-		Cha _H-CH2-
<b>50</b>	R4, R5  Q	-C Phenyl			ıyl			neny			Phenyl - (				henyl					-	<u>'</u>	henyl	•		<u> </u>	! Theny!
	RI	COOH	OO	COCE	HOOO	H000	СООН	H000	COOH	1000H	H000	H000	COOH	COOH	Н000	1000	COOST	COOH	COOH	СООН	СООН	C005.	СООН	СООН	СООН	COOH
60	ż	1–682	1-683	1-684	1-685	1-686	I-687	1-688	1-689	Î	<u>[-69]</u>	1-692	1-693	1-694	1-695	969-1	1-697	1-698	1-699	I-700	1-701	1-702	1-703	1-704	1-705	1-706

42

R	7. R	0	R6	R2	R3	7	À	>	
COOMe	Phenyl	- CH=CH- CH <sub>2</sub> -	4-OMo-Phenyl	Me	Me	1 E	( 2	1	<b>≱</b>   c
COOH	4-Cl-Phenyi	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-OEt, 3-OMo-Phenyl	OMe		O-CH2-CH2-C	Z	1	
СООН	4-Cl-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-iPr-Phenyl	Me	Me	Z	2	丅	, T <sub>c</sub>
HOOO	4-Cl-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Mo-Phenyl	OMe	Me	CH	Z	2	10
СООН	4-Cl-Peonyl	-CH2-CH2-	4-Mo-Phenyl	Me	Me	E	2	T	
COOH	Phenyl	-CH=CH-CH2-	4-OMe-Phenyl	Me	Me	2	HU	T	
C00H	Phenyl	- CH2-CH2-	4-CL-Phenyl	Me	Me	CH	2		7
СООН	Phenyl	- CH2-CH2-	4-CI-Phenyl	Me	Me	Z	2	T	
COOH	4-Cl-Phenyl	- CH2-CH2- Ccl2-	3-OMs ayl	Me	Me	Z	Z	T	, T <sub>c</sub>
СООН	4-CI-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	z		10
H000	Phenyl	- CH=CH- C!½-	3-Cl-4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	E	z		To
COOH	Phenyi	- CH=CH- CH <sub>2</sub> -	3-Cl-4-OMe-Phenyl	ОМе	0-CH <sub>2</sub>	O- CH2-CH2-C	z	T	10
СООН	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Phenyl	OMe	Me	E	z	z	To
COOH	Phonyl	-сн <sub>2</sub> -сн <sub>2</sub> -	Phenyl	Me	Me	E	z	1	10
COOH	4phenyl	- CH=CH- CH2-	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	z		To
СООН	4-CI—Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4-SMe-Phenyi	OMe		O-CH2-CH2-C	z	T	To
COOH	·Phenyl	· C · CH2· CH2·	4-OEt, 3-OMe-Phenyl	OMe	Me	HO	z	Z	To
СООН	4-C:-Phenyl	-CH2-CH2-	4-OEt-Phenyl	OMe	Me	E	z	z	10
СООН	4-Ci-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OEt-Phenyl	Me	Me	E	z	z	To
COOMe	Phenyl	- CH=CH- CH <sub>2</sub> -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	B	z	Z	To
СООН	Phenyl	- СН≃СН- СН₂-	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	Z	J	z	To
СООН	Phenyl	-€≎H-CH₂-	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH2	0-сну-сну-с	Z	z	No.
СООН	4-Cl-Phen.	· CH2-CH2-	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	Z	z	To
4	4-Ci-Pien,	- CH2-CH2-	3-OMo-Phenyl	Me	Me	EE	z	z	10
COOH	4-CI-Phenyl	- СН <sub>2</sub> -СН <sub>2</sub> -	4-OMe-Phenyl	Ethvi	Me	CH	Z	z	To

5

5

Ŋ.	R	R4, R5	0	R6	$\mathbb{R}^2$	R <sup>3</sup>	Z	×	>	≽
I-732	HO00	4-CI-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OMe-Phenyl	OMe	0-CE	0- CH2-CH2-C	Z	z	0
1-733	СООН	Phenyl	- CH=CH• CH2•	Cyclohexyl	o Me	Me	땅	z	z	0
40,7	НООЭ	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	OMe	CH <sub>2</sub> - CF	CH2- CH2-CH2-C	z	z	10
735	Н000	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	OMe	0-CH <sub>2</sub>	0-CH2-CH2-C	z	z	6
2-736	H000	4-Cl-Phenyl	- CH2-CH2- CH2-	4-SMe-Phenyl	₩	Me	Z	z	z	6
1-737	СООН	4-Cl-Phenyl	· CF. CH2- CH2-	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	НЭ	Z	z	0
I738	H000	whenyl	- ClCH- CH)-	Cyclohexyl	₩	Me	CH	Z	z	6
1–739	НООЭ	Phenyl	- CH=CH• C.⊴-	4-Me-Phenyl	₩	Me	Z	Z	Z	S
1-740	НООЭ	4-Cl-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,4-Methylendioxyphenyl	Ethyl	Me	CH	Z	z	0
1-741	КООЭ	ClPhenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	3,4-Methylendioxyphenyl	OMe	O-CH <sub>2</sub>	0- CH2-CH2-C	z	z	0
1–742	СООН	Phenyi	- C(Phenyl)=CH- CH2-	Phenyl	OMe	Me	СН	z	z	0
I-743	СООН	4-CI-Phen.	- CHCH2- CH2-	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	z	z	6
1-744	СООН	4-CI-Phenyl	- ( )H <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	뜻	z	z	6
1-745	СООН	Phenyl	, C	4-CI-Phenyl	CF <sub>3</sub>	Me	Œ	z	z	0
1-746	НООЭ	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-CI-Phenyl	OMe	Me	СН	z	z	0
1-747	СООН	4-F-7 canyl	-CH=CH- 2-	Phenyl	Me	Me	H5	z	z	0
1-748	НООЭ	, 4-F-Phenyl	J. СН=СН- СН₂-	Phenyl	Me	Me	Z	z	z	6
1–749	СООН	Phenyl	, - CH2-CH2-	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Me	Me	Z	Z	z	0
1–750.	СООН	4-CI-Phenyl	- CH2-CH2- CH2-	4-SMo-Phenyl	OMe	Me	CH	2	z	0
I-751	COCH	4-Ci-Phenyl	- CH2-CH2- CH2-	4-SMe-Phenyl	ğ	Me	CH	z	z	0
1-752	СООН	Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	z	Z	6
1-753	COOH	Phenyl	- C(Phenyl)=CH- € _2-	Phenyl	Ethyl	Me	CH	z	z	0
1-754	COOH	4-Ci-Phenyl	- C <sup>F1</sup> 2-CH2-	Naphth-2-y1	Ethyl	Me	CH	Z	Z	6
1-755	СООН	4-Cl-Phenyl	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Naphth-2-y1	OMe	0-CH <sub>2</sub>	0-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	z	z	0
1–756	C00H	Phenyl	i - CH=CH- CH2-	Phenyl	OMe	0. CH <sub>2</sub>	O-CH2-CH2-C	Z	z	S

### 196 36 046 A1

65

M	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<u>×</u>	Z	z	z	z	z	z	Z	z	z
×	z	Z	z	Z	z	z	z	z	z
								ပု	
Z	E	뚱	픙	병	B	Z	E	O-CH2-CH2-C	H
R <sup>3</sup>	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	1	Me
	Me	Ethyl	GF <sub>3</sub>	T.,	1		Ethyl		Π
R <sup>2</sup>	Σ	田	O	0	Z	Σ	Ξ	0	Me
							=	75.	
	4-OEt-Phenyl	4-OEt-Phenyl	4-OEt-Phenyl	4-OEt-Phenyl	4-OMe-Phenyl	4-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	4-OEt-Phenyl
Ro	4	4	4	4	4	4	3,	3,4	4
7.7	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	СН2-С1:2- СН2-	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> -€ . CH <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -Ci l <sub>2</sub> -	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH2-CH2- CH2-	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	CH2-CH2- CH2-
0		<u> </u>	·	-	-	-	) <u>·</u>	<u>``</u>	<u>`</u>
R4, R5	4-Ci-Phenyl	4-Cl-Phenyl	Phenyl	Pheny!	4-CI-Phenyl	4-CI-Phenyl	4-CL-Phenyl	4-CI-Phenyl	Phenyl
,	C001.				СООН	СООН	СООН		1000H
		$\neg$						- 1	i
ž	1-757	17	1-739	1-760	1-761	1-762	I-763	1-764	1-765

Beispiel 12

Gemäß dem oben beschriebenen Bindungstest wurden für die nachfolgend aufgeführten Verbindungen



#### DE 196 36 046



Rezeptorbindungsdaten gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

5

### Rezeptorbindungsdaten (Ki-Werte)

	Verbindung	ET <sub>A</sub> [nM/1]	ET3 [nM/1]
10			
	I-116	35	35
	I-140	575	460
15	I-146	4	29
	1-321	340	290
	I-355	132	82
••	I-370	11	54
20	1-482	2	14
	1-499	31	135
	I-585	6	23
25	<b>1-59</b> 3	300	160
	I-622	3	23
	I-635	210	126
30	1-672	60	185
	1-699	230	130
	I-713	20	96

35

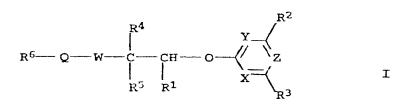
### Patentansprüche

### 1. Carbonsäurederivate der Fonnel I

40

45

50



wobei R<sup>1</sup> Tetrazol oder eine Gruppe

**5**5

60

65

in der R folgende Bedeutung hat:
a) PRest Opt, worin R<sup>7</sup> Locutet:
Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls oder ein physiologisch verträgliches organisches Aramoniumion;

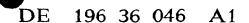
C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, CH<sub>2</sub>-Phenyl gegebenenfalls substituiert,

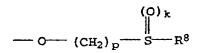
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylgruppe gegeben falls substituiert oder

Phenyl gegebenenfalls substituiert.

b) ein brein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat.

c) eine Uruppe





in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen kann und R<sup>8</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht. d) ein Rest

worin R9 bedeutet:

C1-C4-Alkyl, C3-C6-A': enyl, C3-C6-Alkinyl, C3-C8-Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C1-C4-Alkoxy-, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest tragen können; Phenyl, gegebenenfalls substituiert.

 $R^2$  Wasserstoff, Hydroxy, NH<sub>2</sub>, NH( $C_1$  –  $C_4$ -Alkyl), N( $C_1$  –  $C_4$ -Alkyl)<sub>2</sub>, Halogen,  $C_1$  –  $C_4$ -Alkyl,  $C_2$  –  $C_4$ -Alkel nyl, C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>-Alkinyl, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylthio, oder CR2 ist mit CR10 wie unten angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

X Stickstoff oder Methin: Y Stickstoff oder Methin:

Z Stickstoff oder CR<sup>10</sup>, worin R<sup>10</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl bedeutet oder CR<sup>10</sup> zusammen mit CR<sup>2</sup> oder CR3 einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der gegebenenfalls substituiert sein kann, und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), ersetzt sein können;

 $R^3$  Wasserstoff, Hydroxy, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Halogen, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>-Alkinyl, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Alkinyl, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Alkinyl, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Alkylthio; oder CR3 ist mit CR10 wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> (die gleich oder verschieden sein können): Phenyl oder Naphthyl, gegebenenfalls substituiert, oder

Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO<sub>2</sub>-, NII- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind

 $C_3$ — $C_8$ -Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert;

R<sup>6</sup> gegebenenfalls substituiertes C<sub>3</sub>—C<sub>3</sub> Cycloalkyl; Phenyl oder No. 1 hyl, gegebenenfalls substituiert; ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, und welcher gegebenenfalls substituiert sein kann;

W Schwefel oder Sauerstoff;

Q ein Spacer, der in seiner Länge einer C2-C4-Kette entspricht,

bedeuten, s die physiologisch verträglichen Salze, und die enantiemerenreinen Formen. Verwendung der Carbonsäurederivate gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln. 5

20

25

30

35

40

45

### 60

- Leerseite -